

Einführung in die
THEORETISCHE SYSTEMBIOLOGIE

Dr. Oliver Ebenhoeh

Sommersemester 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	5
1.1	Geschichte	5
1.1.1	Physik und Astronomie	5
1.1.2	Biologie	5
1.2	Grundbegriffe	6
2	Deterministische Systeme	7
2.1	Physikalische Systeme	7
2.2	Einfache biologische Systeme	9
2.3	Allgemeine Charakterisierung deterministischer Systeme	13
2.4	Grundbegriffe	14
2.5	Graphische Interpretation	15
2.6	Linearisierung	15
3	Lineare Autonome Systeme	19
3.1	Superpositionsprinzip	20
3.2	Stationäre Lösungen	20
3.3	Exponentialansatz	20
3.3.1	Überführung in ein homogenes System	21
3.3.2	Lösung des homogenen Systems	21
3.4	Übergangsmatrix-Einführung	25
3.4.1	Übergangsmatrix	26
4	Lineare nicht-autonome Systeme	27
4.1	Variation der Konstanten für $n > 1$	32
4.2	Explizite Darstellung der Übergangsmatrix für $n = 2$	33
5	Stabile und instabile stationäre Zustände	35
5.1	Allgemeine Stabilitätsdefinition nach Lyapunov	35
5.2	Stabilitätseinschätzung durch Eigenwerte	35
5.2.1	Eindimensionaler Fall	36
5.2.2	Zweidimensionaler Fall	36
5.2.3	Fallunterscheidung	38
5.2.4	Betrachtung im Phasenraum	38
5.2.5	Bifurkation	39
5.2.6	Terme höherer Ordnung	39
5.3	Hurwitz-Kriterium	40
5.3.1	Zweidimensionaler Fall	40

5.3.2	Zweidimensionaler Fall	41
6	Grenzzyklen	43
6.1	Beispiel: Harmonischer Oszillator	43
6.2	Negatives Kriterium von Bendixon	46
6.3	Theorem von Poincaré–Bendixon (für $n = 2$)	47
6.4	Poincaré–Schnitte	47
7	Bifurkations–Theorie	49
7.1	Hopf–Bifurkation	49
8	Metabolische Netzwerke	51
8.1	Massenwirkungskinetik	51
8.1.1	Reversibler Fall	52
8.2	Enzymkinetik	53
8.2.1	<i>Rapid equilibrium</i>	54
8.2.2	<i>Quasi Steady State Approximation</i> (QSSA)	55
8.2.3	Sättigungsgrad	56
8.2.4	Reaktionsrate	56
8.2.5	Experimentelle Bestimmung von V_{Max} und K_M	56
8.3	Reversible Enzymreaktion	57
8.4	Inhibition	58
8.4.1	Kompetitive Inhibition	58
8.4.2	Nicht–kompetitive Inhibition	59
8.5	Elastizität	59
8.6	Hill–Kinetik	60
9	Metabolische Netzwerke	61
9.1	Wiederholung	61
9.2	Stöchiometrische Matrix	61
9.3	Dimensionsformel	64
10	Metabolische Kontrollanalyse	65
10.1	Kontrollkoeffizienten	65
10.1.1	Responsekoeffizient	66
10.2	Summationstheoreme (Einfache Version)	66
10.3	Summationstheoreme (Allgemein)	67
10.3.1	Responsekoeffizient	70
10.4	Summations– und Konnektivitätstheorem	71
10.5	Normierte Koeffizienten	72
11	Neuronale Dynamik	73
11.1	Einleitung	73
11.2	Anregbare Dynamik	74
11.2.1	Transmembranspannung	75
11.2.2	Goldmann–Hodgkin–Katz Modell	75
11.2.3	FitzHugh–Nagumo Modell	76
11.3	Mechanistischer Ansatz	77
11.3.1	Morris–Lecar Modell	79
11.3.2	Analytische Betrachtung	80

Kapitel 1

Einführung

1.1 Geschichte

1.1.1 Physik und Astronomie

Die mathematische Beschreibung von zeitlichen Veränderungen in der Natur hat eine lange Tradition in der Physik und Astronomie.

HERAKLIT , 500 v. Chr.:

- Lehre von der ständigen Veränderung aller Dinge
- “Alles fließt.”
- “Man steigt nicht zwei Mal in den selben Fluß.”

Begründung der Tradition mathematischer Beschreibung und Vorhersage physikalischer Phänomene:

- GALILEO GALILEI (1564–1642)
- ISAAC NEWTON (1643–1727)

Moderne Entwicklungen der Physik (und Astronomie) sind die Relativitätstheorie und die Quantentheorie.

1.1.2 Biologie

Die mathematische Beschreibung von biologischen Phänomenen ist eine recht junge Disziplin der Biologie. Zwar sind schon Ansätze schon früh (LEONARDO FIBONACCI, THOMAS MALTHUS) erkennbar, aber erst seit Jahren und Jahrzehnten ist die experimentelle Datenlage ausreichend, um eine mathematisch-physikalische Beschreibung entwickeln zu können.

So wurde die Glykolyse erstmals 1964 von DAVID GARFINKEL und BENNO HESS rechnerisch rekonstruiert.

1.2 Grundbegriffe

Ein **System** ist ein *geordnetes Ganzes*, das sich aus miteinander in Wechselwirkung stehenden Teilen (Elementen) zusammensetzt. Was jedoch versteht man unter einem geordneten Ganzen?

In der Biologie betrachtet man nicht jede beliebige Ansammlung von Komponenten als System, sondern nur solche, die eine gemeinsame *Funktion* ausüben.

Beispiele für Systeme sind Organsimen, Organe, Gewebe, Zellen, Zellbestandteile (Organellen, Membranen), Stoffwechselwege, Populationen, Ökosysteme etc.

Wie die Beispiele zeigen, können Systeme sich hierarchisch aus Teilsystemen aufbauen. Zur mathematischen Beschreibung muss man jedoch Systeme gegenüber ihren Teil- und Übersystemen abgrenzen. Zu diesem Zweck bildet man räumliche und zeitliche *Kompartimente*.

Räumliche Abgrenzung geschieht gegenüber benachbarten Systemen, die ähnliche Dimensionen haben, aber mit denen weniger Wechselwirkungen bestehen als innerhalb des betrachteten Systems (z.B. Zellen, Organsimen, Inseln).

Zeitliche Abgrenzung geschieht gegenüber Prozessen mit (teilweise um Größenordnungen) unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Diese werden vernachlässigt. Beispiele sind Elektronenübergänge in der Photosynthese (Nanosekunden), Stoffwechselprozesse (Millisekunden bis Sekunden), Genexpression (Minuten), Ontogenese (Tage bis Jahre) und Evolution (Jahre bis Jahrmillionen).

Kapitel 2

Deterministische Systeme

Deterministische Systeme sind Systeme, deren Zustand zu jedem Zeitpunkt (reproduzierbar) festgelegt ist. Den Gegensatz dazu bilden stochastische Systeme.

2.1 Physikalische Systeme

Beispiel: Mechanik

Newtons zweites Bewegungsgesetz

$$\vec{F} = m \cdot \vec{a}$$

mit

\vec{F} Kraft

m Masse

\vec{a} Beschleunigung

\vec{r} Ortsvektor

und

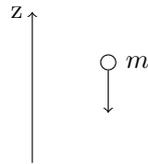
$$\vec{a} = \ddot{\vec{r}} = \frac{d^2 \vec{r}}{dt^2}$$

beschreibt, welche Kraft an jedem Punkt im Raum auf einen Körper wirkt:

$$\vec{F}(\vec{r}) = m \cdot \ddot{\vec{r}}$$

Diese Gleichung beschreibt eine einfache Differentialgleichung (DGL) zweiter Ordnung (im Gegensatz zu partiellen DGL).

Differentialgleichungen sind Gleichungen, deren *Lösung eine Funktion* ist (und nicht ein Wert, wie in $x^2 - 4 = 0$ oder $A\vec{x} = \vec{b}$).

Beispiel: Freier Fall

$$m \cdot \ddot{z} = -m \cdot g$$

Gesucht: Funktion $z(t)$, die Höhe in Abhängigkeit von Zeit ergibt

Ansatz: Umstellen nach der Ableitung

$$\ddot{z} = -g = \frac{d}{dt} \dot{z}$$

und sukzessives Aufleiten

$$\dot{z} = -gt + c_1$$

ergibt die **allgemeine Lösung** der DGL:

$$z = -\frac{1}{2}gt^2 + c_1t + c_2$$

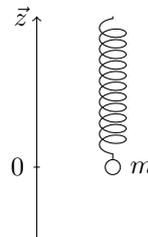
Die Integrationskonstanten c_1 und c_2 lassen sich aus den Anfangsbedingungen ermitteln:

$$z(0) = z_0 = c_2$$

$$\dot{z}(0) = v_0 = c_1$$

. Daraus ergibt sich die **Lösung des Anfangswertproblems:**

$$z = -\frac{1}{2}gt^2 + v_0t + z_0$$

Beispiel: Feder

$$F = -Dz$$

D Federkonstante

$$m\ddot{z} = -Dz$$

Ansatz: Zweite Ableitung ist das Negative der Funktion: z.B. Sinusfunktion "Geratene" Funktion:

$$z(t) = A \cdot \sin(\omega t + \varphi)$$

A Amplitude

ω Frequenz

φ Phasenverschiebung

Laut Existenz- und Eindeutigkeitssatz von PEANO ist das Anfangswertproblem lösbar, wenn die DGL in diesem Bereich definiert ist. (?)

$$\dot{z} = \omega A \cdot \cos(\omega t + \varphi)$$

$$\ddot{z} = -\omega^2 A \cdot \sin(\omega t + \varphi)$$

Eingesetzt in $m\ddot{z} = -Dz$ ergibt das

$$\begin{aligned} -\omega^2 A \cdot \sin(\omega t + \varphi) &= -\frac{m}{D} A \cdot \sin(\omega t + \varphi) \\ \Leftrightarrow \omega^2 &= \frac{m}{D}. \end{aligned}$$

2.2 Einfache biologische Systeme

Beispiel: Exponentielles Populationswachstum

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= gx - dx \\ &= (g - d)x = kx \end{aligned}$$

x Populationsgröße

g Geburtenrate

d Sterberate

k Wachstumsrate

Lösung: Separation der Variablen

Sofern es gelingt, auf jeder Seite nur eine Variable zu haben, kann das DGL durch einfache Integration gelöst werden.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{x} &= k \cdot dt \\ \int \frac{dx}{x} &= \int k \cdot dt \\ \ln x &= kt + c_1 \end{aligned}$$

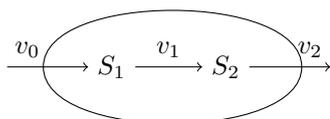
Daraus ergibt sich die allgemeine Lösung

$$x(t) = e^{kt+c_1} = C \cdot e^{kt}$$

mit $C \equiv e^{c_1}$ und

$$x(0) = x_0 = C$$

Beispiel: Einfache Reaktionstypen



S_i Stoffkonzentrationen

v_0 Geschwindigkeit der Aufnahme

v_1 ... Umwandlung

v_2 ... Ausscheidung

In diesen Fall liegen **zwei** Variablen S_1 und S_2 vor, mit

$$\dot{S}_1 = v_0 - v_1$$

$$\dot{S}_2 = v_1 - v_2$$

Die Reaktionskinetiken nullter und erster Ordnung für dieses System sind folgende:

$$v_0 = \text{konstant}$$

$$v_1 = k_1 S_1$$

$$v_2 = k_2 S_2$$

entsprechend des Massenwirkungsgesetzes. Daraus ergibt sich

$$\dot{S}_1 = v_0 - k_1 S_1$$

$$\dot{S}_2 = k_1 S_1 - k_2 S_2.$$

Dies jedoch ist ein Differentialgleichungssystem aus zwei gekoppelten DGL.

Wir interessieren uns für die **stationären Zustände** des Systems, also Punkte, an denen nur eine geringe Verhaltensänderung statt findet. Zu beachten ist insbesondere, dass ein stationärer Zustand nicht identisch ist zu einem Gleichgewicht. Letzteres existiert nur in geschlossenen Systemen und ist statisch, während es in offenen Systemen ein dynamisches **Fließgleichgewicht** gibt.

Wir bezeichnen die stationären Punkte als \bar{S}_1 und \bar{S}_2 . Gekennzeichnet sind sie durch fehlende Nettoänderungen, so dass

$$\frac{d\bar{S}_1}{dt} = 0 = v_0 - k_1 \bar{S}_1$$

$$\frac{d\bar{S}_2}{dt} = 0 = k_1 \bar{S}_1 - k_2 \bar{S}_2$$

Dafür existiert eine algebraische Lösung

$$\bar{S}_1 = \frac{v_0}{k_1} \quad \text{und} \quad \bar{S}_2 = \frac{v_0}{k_2}$$

Die Lösung des DGL

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} v_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

beschreibt ein **inhomogenes System** (siehe Einfügung), in so fern als dass der Term \mathbf{v}_0 vorliegt. Durch folgende Umwandlung kann jedoch ein homogenes DGS erhalten werden:

$$\Delta S_1(t) = S_1(t) - \bar{S}_1$$

$$\Delta S_2(t) = S_2(t) - \bar{S}_2$$

sind Abweichungen von den stationären Zuständen. Das entsprechende DGL ist

$$\frac{d(\Delta S_1)}{dt} = v_0 - k_1 = v_0 - k_1\left(\Delta S_1 + \frac{v_0}{k_1}\right) = -k_1\Delta S_1 \quad (1)$$

$$\frac{d(\Delta S_2)}{dt} = k_1\Delta S_1 - k_2\Delta S_2 \quad (2)$$

Gleichung (2) ist lösbar durch **Trennung der Variablen**:

$$\begin{aligned} \int \frac{d(\Delta S_1)}{\Delta S_1} &= \int -k_1 dt \\ \ln \Delta S_1 &= -kt + c \\ \Delta S_1(t) &= \Delta S_1(0)e^{-kt} \end{aligned}$$

Einsetzen dieser Gleichung in (2) ergibt

$$\frac{d(\Delta S_2)}{dt} = k_2\Delta S_1(0)e^{-k_1 t} - k_2\Delta S_2$$

Damit ist ΔS_1 elimiert, dafür jedoch enthält die Gleichung einen zeitabhängigen Term $e^{k_1 t}$!

Einschub: Lineare Gleichungssysteme

Eine lineare Differentialgleichung erster Ordnung hat folgende allgemeine Form:

$$\frac{dy}{dx} = f(x)y(x) + b(x)$$

Der erste Term beschreibt eine homogene Gleichung und kann leicht integriert werden:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dx} &= f(x)y(x) \\ \int \frac{dy}{y} &= \int f(x)dx \\ \ln y &= F(x) + c_1 \\ y(x) &= C \cdot e^{F(x)} \end{aligned}$$

mit $C = e^{c_1}$ und $F(x)$ als Stammfunktion von $f(x)$:

$$F(x) = \int_{x_0}^x f(\xi)d\xi$$

Ein Ansatz zur Lösung der inhomogenen Gleichung

$$\frac{dy}{dx} = f(x)y(x) + b(x)$$

ist eine **Variation der Variablen** :

$$y(x) = C(x) \cdot e^{F(x)}$$

Eine Ableitung ergibt

$$\frac{dy}{dx} = C(x)f(x)e^{F(x)} + C'(x)e^{F(x)}$$

was äquivalent sein muss zu

$$\frac{dy}{dx} = f(x)y(x) + b(x)$$

Dementsprechend gilt:

$$C'(x)e^{F(x)} = b(x)$$

$$C'(x) = b(x)e^{-F(x)}$$

$$C(x) = \int b(x)e^{-F(x)} dx$$

Damit ist die Lösung der inhomogenen Differentialgleichung auf eine Integration zurückgeführt:

$$y(x) = \int b(x)e^{-F(x)} dx \cdot e^{F(x)}$$

Anwendung auf Gleichung (2):

$$\Delta S_2(t) = C(x) \cdot e^{F(x)}$$

mit

$$F(x) = -k_2 t$$

$$C(x) = \int b(x) \cdot e^{k_2 t} dt$$

$$b(x) = k_1 \Delta S_1(0) \cdot e^{-k_1 t}$$

Damit ergibt sich

$$C(x) = \frac{k_1}{k_2 - k_1} \Delta S_1(0) e^{(k_2 - k_1)t} + c_2$$

und schließlich

$$\Delta S_2(t) = \frac{k_1}{k_2 - k_1} \Delta S_1(0) e^{-k_1 t} + c_2 e^{-k_2 t}$$

2.3 Allgemeine Charakterisierung deterministischer Systeme

Häufig erhält man DGL der Art

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n, p_1, \dots, p_m, t)$$

mit

x_i Variablen, z.B. Stoffkonzentrationen

p_j Parameter, z.B. Geschwindigkeitskonstanten

Solche Gleichungssysteme bestehen aus n in der Regel gekoppelten DGL.

Variablen und deren zeitliche Änderungen werden aus den Systemgleichungen berechnet, wohingegen Parameter vorgegeben sind.

Kompakte Notation:

$$\frac{d}{dt} \vec{x} = \vec{f}(\vec{x}, \vec{p}, t)$$

mit

$$\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} x_0(t) \\ \dots \\ x_n(t) \end{pmatrix} \quad \vec{p} = \begin{pmatrix} p_1 \\ \dots \\ p_m \end{pmatrix} \quad \vec{f} = \begin{pmatrix} f_1 \\ \dots \\ f_n \end{pmatrix}$$

Ist f nicht explizit zeitabhängig, spricht man von **autonomen Systemen**, andernfalls von nicht-autonomen.

Ein einfacher, aber wichtiger Spezialfall sind lineare Systeme. Die Parameterabhängigkeit kann dabei nicht-linear sein.

Beispiel: 2 Dimensionen

Allgemeine Darstellung, auch für mehrere Dimensionen:

$$\frac{d}{dt} \vec{x} = A\vec{x} + \vec{b}$$

$$\frac{dx_1}{dt} = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + b_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + b_2$$

Allgemein gilt

$$a_{ij} = a_{ij}(p_k, t)$$

Autonome Systeme lassen sich in der Regel analytisch lösen. Das wird insbesondere bei der Stabilitätsanalyse wichtig.

2.4 Grundbegriffe

Systemzustand Ist eine spezielle Kombination der Variablen. Der Zustandsraum läßt sich durch einen Vektor in Zustandsraum beschreiben.

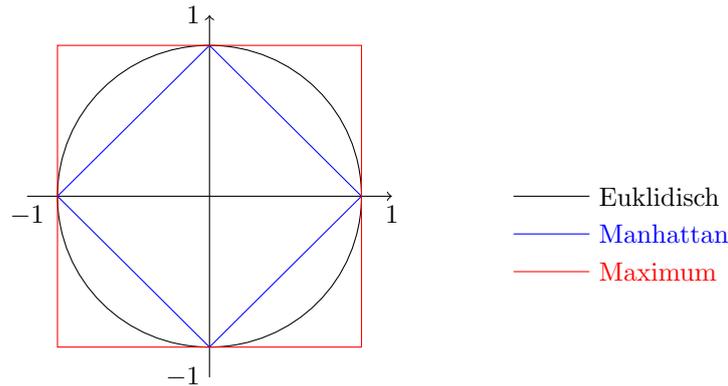
Zustandsraum / Phasenraum Ist die Menge aller möglichen Systemzustände mit der Dimension n (Anzahl unabhängiger systemvariablen). Für $n = 2$ spricht man vom Zustands- / Phasenraum.

Norm eines Vektors $\|\vec{x}\|$

$$\begin{aligned} \text{Allgemeine } p\text{-Norm} \quad \|\vec{x}\|_p &= \left(\sum_{i=1}^n |x_i|^p \right)^{\frac{1}{p}} \\ \text{Euklidische Norm} \quad \|\vec{x}\|_2 &= \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \\ \text{1-Norm (Manhattan)} \quad \|\vec{x}\|_1 &= \sum_{i=1}^n |x_i| \\ \infty\text{-Norm (Maximum)} \quad \|\vec{x}\|_\infty &= \max_{i=1}^n |x_i| \end{aligned}$$

Einheitskreise der Normen

Jeder Punkt $\vec{x} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$ auf den Linien hat eine entsprechende Norm $\|\vec{x}\|$ von 1:



Spezielle Lösung des DGS

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{f}(\vec{x}, \vec{p}, t)$$

ist gegeben durch spezielle Werte der Parameter $\vec{p} = (p_1, \dots, p_m)^T$ sowie der Anfangswerte $x_i(t_0) = x_i^0$.

Trajektorie (Orbit, Bahnkurve) ist die Kurve im Phasenraum, die durch die Abbildung $t \rightarrow \vec{x}(t)$ definiert wird.

Stationäre Zustände (Ruhepunkte) eines DGS sind solche, für die gilt

$$\dot{\vec{x}} = 0$$

In geschlossenen Systemen spricht man vom Gleichgewichtszustand, in offenen Systemen vom Fließgleichgewicht.

Berechnung des stationären Zustands:

$$\vec{f}(\vec{x}, \vec{p}) = 0$$

ergibt n algebraische Gleichungen, dessen Lösungen $\vec{x} = \vec{x}(\vec{p})$ parameterabhängig sind und nicht immer explizit angegeben werden können.

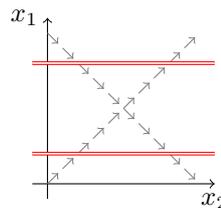
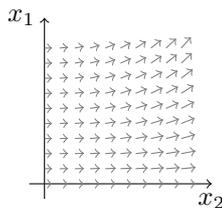
Ein stationärer Zustand beschreibt einen speziellen Zustandsvektor \vec{x} , der oft auch als Koordinatenursprung gewählt wird:

$$\vec{x}' = \vec{x} - \vec{x}$$

Hat das DGS mehrere Lösungen, spricht man von **Multistabilität**.

2.5 Graphische Interpretation

Die rechte Seite eines DGS definiert ein Vektorfeld $\vec{f} = \vec{f}(\vec{x})$ mit $\vec{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$. Damit ist jedem Punkt im Phasenraum eindeutig eine Bewegungsrichtung zugeordnet:

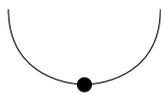


Falsch: Nicht eindeutige Zuordnung!

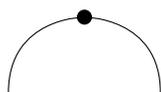
Aus dieser eindeutigen Zuordnung folgt, dass sich Trajektorien niemals schneiden (in autonomen Systemen). Damit ist in solchen Systemen (für $n = 2$) kein Chaos möglich.

2.6 Linearisierung

Oftmals interessiert man sich für das Systemverhalten nach einer geringen Auslenkung aus dem stationären Zustand:

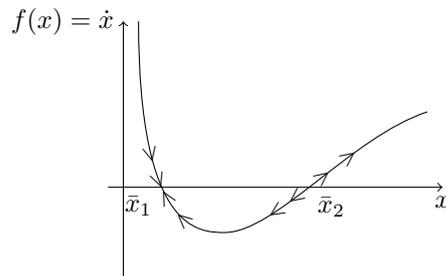


Stabil: Kleinen Auslenkungen wird entgegengewirkt



Instabil: Kleine Auslenkungen werden verstärkt

Beispiel: Eindimensionaler Fall



Das Umfeld der stationären Zustände bestimmt deren Verhalten:

\bar{x}_1 ist stabil

\bar{x}_2 ist instabil

Für die Stabilität ist nur die lokale Umgebung von \vec{f} um einen stationären Punkt wichtig. Aus diesem Grund legt man an diesen Punkt eine Tangente an, das heißt führt eine Lineare Annäherung durch.

\bar{x} sei ein stationäre Punkt mit

$$f(\bar{x}) = \frac{d}{dt}\bar{x} = 0$$

x sei ein Punkt in der Umgebung mit

$$x = \bar{x} + \xi$$

Dann ist

$$\begin{aligned} f(x) &= f(\bar{x} + \xi) \\ &\approx \underline{f(\bar{x}) + \xi f'(\bar{x})} + \frac{\xi^2}{2} f''(\bar{x}) + \dots \end{aligned}$$

entsprechend der **Taylor-Entwicklung!Einführung**, mit $f(\bar{x}) + \xi f'(\bar{x})$ als linearem Glied.

In erster Näherung ist dies

$$\begin{aligned} f(x) &\approx f(\bar{x}) + a\xi \quad \text{mit} \quad a = \left. \frac{df}{dx} \right|_{x=\bar{x}} \\ &\approx a\xi \end{aligned}$$

Die lineare DGL $\dot{\xi} = a\xi$ läßt sich einfach lösen:

$$\xi(t) = \xi_0 e^{at}$$

Damit ergibt sich für

$$\begin{aligned} a < 0 & : \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \xi(t) = 0 \quad \text{Auslenkung nimmt ab} \quad \Rightarrow \textbf{Stabil} \\ a > 0 & : \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \xi(t) = \infty \quad \text{Auslenkung nimmt zu} \quad \Rightarrow \textbf{Instabil} \end{aligned}$$

Linearisierung im mehrdimensionalen Fall

Linearisierung der n -dimensionalen DGL

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

mit $x \in \mathbb{R}^n$ und $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ geschieht durch Verallgemeinerung der Ableitung:

$$f(x + \xi) = f(x) + A\xi + r(\xi)$$

$$\text{mit } \lim_{\xi \rightarrow 0} \frac{r(\xi)}{\|\xi\|} = 0$$

Für n Gleichungen ergibt sich

$$\begin{aligned} f_i &= f_i(x_1, \dots, x_n) \\ &= f_i(\bar{x}_1 + \xi_1, \dots, \bar{x}_n + \xi_n) \\ &= f_i(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \Big|_{x=\bar{x}} \cdot \xi_j + \sum_{j,k=1}^n \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k} \Big|_{x=\bar{x}} \cdot \xi_j \xi_k + \dots \\ &= f_i(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \Big|_{x=\bar{x}} \cdot \xi_j + r(\xi) \quad \text{mit } \lim_{\xi \rightarrow 0} \frac{r(\xi)}{\|\xi\|} = 0 \end{aligned}$$

beziehungsweise

$$f(\bar{x} + \xi) = f(x) + A \cdot \xi + r(\xi)$$

mit

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

Diese Matrix beschreibt die mehrdimensionale Ableitung des DGL $\frac{df}{dx}$ und wird als **Jacobi-Matrix** (nach CARL GUSTAV JACOB JACOBI) bezeichnet.

Kapitel 3

Lineare Autonome Systeme

Lineare autonome Systeme können entweder durch n Differentialgleichungen 1. Ordnung oder durch eine DGL n -ter Ordnung beschrieben werden:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j + b_i$$

oder

$$a_n \frac{d^n x}{dt^n} + a_{n-1} \frac{d^{n-1} x}{dt^{n-1}} + \dots + a_1 \frac{dx}{dt} + a_0 x = b$$

Beispiel: 2 Differentialgleichungen 1. Ordnung

Entwicklung einer DGL 2. Ordnung aus 2 DGL 1. Ordnung

$$\dot{x}_1 = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + b_1 \quad (\text{I})$$

$$\dot{x}_2 = a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + b_2 \quad (\text{II})$$

$$\ddot{x}_1 = a_{11}\dot{x}_1 + a_{12}\dot{x}_2$$

$$\ddot{x}_1 = a_{11}\dot{x}_1 + a_{12}a_{21}x_1 + a_{12}a_{22}x_2 + a_{12}b_2$$

$$a_{12}x_2 = \dot{x}_1 - a_{11}x_1 - b_1$$

$$\ddot{x}_1 = a_{11}\dot{x}_1 + a_{12}a_{21}x_1 + a_{12}b_2 + a_{22}\dot{x}_1 - a_{22}a_{11}x_1 - a_{22}b_1$$

$$= (a_{12}a_{21} - a_{22}a_{11})x_1 + (a_{11} + a_{22})\dot{x}_1 - a_{22}b_1 + a_{12}b_2$$

Andersrum: Entwicklung zweier DGL 1. Ordnung aus einer DGL 2. Ordnung

$$\ddot{x} + a\dot{x} + b = 0$$

$$y = \dot{x}$$

$$\dot{y} = -a\dot{x} - b$$

$$= -ay - b$$

$$\dot{x} = y$$

3.1 Superpositionsprinzip

Für homogene Systeme $\vec{b} = 0$ gilt:

Sind $\vec{u}(t), \vec{v}(t)$ Lösungen von $\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$, so sind auch alle Linearkombinationen

$$\lambda\vec{u} + \mu\vec{v}$$

mit $\lambda, \mu \in \mathbb{R}$ eine Lösung.

Beweis

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\lambda\vec{u} + \mu\vec{v}) &= \lambda\frac{d}{dt}\vec{u} + \mu\frac{d}{dt}\vec{v} \\ &= \lambda A\vec{u} + \mu A\vec{v} \\ &= A(\lambda\vec{u} + \mu\vec{v}) \end{aligned}$$

q.e.d.

3.2 Stationäre Lösungen

Finden stationärer Lösungen von $\dot{\vec{x}} = A\vec{x} + \vec{b}$:

$$\begin{aligned} A\vec{x} + \vec{b} &= 0 \\ A\vec{x} &= -\vec{b} \\ \vec{x} &= -A^{-1}\vec{b} \end{aligned}$$

mit $A^{-1}A = AA^{-1} = \mathbb{I}$.

Das Auffinden stationärer Lösungen geschieht durch Matrixinvertierung.

3.3 Exponentialansatz

Lineare autonome Systeme mit $n = 1$ lassen sich lösen durch den Ansatz

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax \\ x(t) &= ce^{at} \end{aligned}$$

In diesem Abschnitt wird untersucht, in wie fern dieser Ansatz auf den allgemeinen Fall

$$\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$$

anwendbar ist.

3.3.1 Überführung in ein homogenes System

Einführung neuer Variablen:

$$\begin{aligned}\vec{x}' &= \vec{x} - \vec{x} \\ \frac{d}{dt}\vec{x}' &= \frac{d}{dt}\vec{x} = A(\vec{x}' + \vec{x}) + \vec{b} \\ &= A\vec{x}' + A\vec{x} + \vec{b} \\ A\vec{x} + \vec{b} &= \frac{d}{dt}\vec{x} = 0 \\ \frac{d}{dt}\vec{x}' &= A\vec{x}'\end{aligned}$$

3.3.2 Lösung des homogenen Systems

Eine mögliche Annahme über die Art des Lösung von $\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$ ist

$$\vec{x}(t) = \vec{k}e^{\lambda t}$$

Die Probe

$$\dot{\vec{x}}(t) = \lambda\vec{k}e^{\lambda t} = A\vec{k}e^{\lambda t}$$

ergibt, dass dieser Ansatz tatsächlich DGL löst, sofern gilt

$$\lambda\vec{k} = A\vec{k}$$

Dies ist ein Eigenwertproblem mit \vec{k} als Eigenvektor von A und λ als dem dazugehörigen Eigenwert.

Anders formuliert muss das Gleichungssystem aus n Gleichungen

$$(\lambda\mathbb{I} - A)\vec{k} = 0$$

lösbar sein (abgesehen von der trivialen Lösung $\vec{k} = 0$). Das ist abhängig vom **Rang der Matrix** $(\lambda\mathbb{I} - A)$, das heißt von der Dimension ihrer Abbildung: Ist ihr Rang kleiner als n , also ist $\det(\lambda\mathbb{I} - A) = 0$, löst sie das DGL.

Einschub: Lineare Gleichungssysteme

Ein lineares Gleichungssystem

$$\begin{array}{rcccc} a_{11}x_1 + & \dots + & a_{1n}x_n & = & 0 \\ \dots & & & & \dots \\ a_{n1}x_1 + & \dots + & a_{nn}x_n & = & 0 \end{array}$$

hat einen Lösungsraum

$$W = \{x \in \mathbb{R}^n \mid A \cdot x = 0\} \subset \mathbb{R}^n$$

mit

$$\dim W = n - \text{rang } A$$

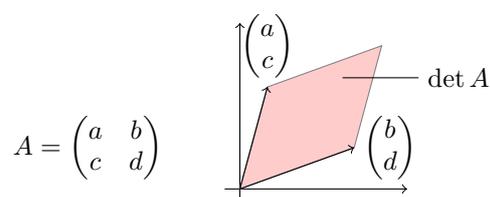
Als **Kern** von W bezeichnet man Vektoren, die auf 0 abgebildet werden.

Dimensionsformel

Es sei $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ eine lineare Abbildung. So ist

$$\begin{aligned} \dim \mathbb{R}^n &= \dim \text{Kern} F + \dim \mathbb{I} \cdot m \cdot F \\ n &= \dim W + \text{rang} A \end{aligned}$$

Gilt also $\text{rang} A = n$, so ist $\det A \neq 0$

Illustration der Determinante

$$\det(\lambda \mathbb{I} - A)$$

ist ein Polynom n -ten Grades in λ , auch genannt das **charakteristische Polynom**.

Beispiel: Charakteristisches Polynom in $n = 2$

$$\begin{aligned} \det \begin{pmatrix} \lambda - a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & \lambda - a_{22} \end{pmatrix} &= (\lambda - a_{11})(\lambda - a_{22}) - a_{12}a_{21} \\ &= \lambda^2 - \underbrace{(a_{11} + a_{22})}_{\text{Sp}A} \lambda + \underbrace{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}}_{\det A} \\ &= \lambda^2 - \text{Sp}A \cdot \lambda - \det A \end{aligned}$$

Die Spur einer Matrix ist das Produkt aller ihrer Diagonalelemente.

Allgemein Das charakteristische Polynom

$$F_n(\lambda) = \lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_1\lambda + a_0 = 0$$

hat laut dem **Fundamentalsatz der Algebra** im Allgemeinen n Lösungen b_i :

$$\lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_1\lambda + a_0 = \prod_{i=1}^n (\lambda - b_i)$$

Dies gilt allerdings in dieser Form nur in $b_i \in \mathbb{C}$:

$$\begin{aligned}(x+i)(x-i) &= x^2 + 1 = 0 \\ x^2 &= -1 \\ x_0 &= \pm i\end{aligned}$$

Lösung des charakteristischen Polynoms

Setzt man eine Lösung in die Gleichung $\lambda \vec{k} = A \vec{k}$ ein, so erhält man für jedes λ_i einen anderen Lösungsvektor \vec{k} . Zusätzlich ist auch jedes Vielfache $c\vec{k}$ eine Lösung, so dass eine Komponente frei wählbar ist (beispielsweise für Normierung).

Wegen des Superpositionsprinzips lautet die allgemeine Lösung

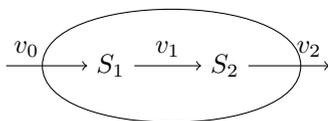
$$\vec{x}(t) = \sum_{i=1}^n c_i \vec{k}^{(i)} e^{\lambda_i t}$$

Die Anfangsbedingungen werden bestimmt durch die Koeffizienten c_i . Die Anfangswertlösung ist

$$\vec{x}(t=0) = \vec{x}_0 = \sum c_i \vec{k}^{(i)}$$

Dies ist ein algebraisches System aus n Gleichungen.

Beispiel: Einfache Reaktionstypen



S_i Stoffkonzentrationen

v_0 Geschwindigkeit der Aufnahme

v_1 ... Umwandlung

v_2 ... Ausscheidung

Das System wird beschrieben durch das inhomogene Gleichungssystem

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} v_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Eine Variation der Variablen eliminiert die Inhomogenität:

$$\begin{aligned}\bar{S}_1 &= \frac{v_0}{k_1} \\ \bar{S}_2 &= \frac{v_0}{-k_2} \\ \delta_1 &= S_1(t) - \bar{S}_1 \\ \delta_2 &= S_2(t) - \bar{S}_2 \\ \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta_1 \\ \delta_2 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta_1 \\ \delta_2 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

Unser Lösungsansatz ist

$$\begin{pmatrix} \delta_1 \\ \delta_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \end{pmatrix} e^{\lambda t}$$

Das charakteristische Polynom ist

$$\begin{aligned} \det \lambda \mathbb{I} - A &= \det \begin{pmatrix} \lambda + k_1 & 0 \\ k_1 & \lambda + k_2 \end{pmatrix} \\ &= (\lambda + k_1)(\lambda + k_2) \\ &= 0 \end{aligned}$$

also ist $\lambda_1 = -k_1$ und $\lambda_2 = -k_2$. Daraus lassen sich die Eigenvektoren \vec{b} aus $\lambda \vec{b} = A \vec{b}$ berechnen:

Fall 1: $\lambda_1 = -k_1$

$$\begin{aligned} & -k_1 \vec{b} = A \vec{b} \\ i) & \begin{pmatrix} -k_1 b_1 \\ -k_1 b_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \end{pmatrix} \\ ii) & \qquad \qquad \qquad = \begin{pmatrix} -k_1 b_1 \\ k_1 b_1 - k_2 b_2 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

i) ist immer erfüllt. *ii)* ist erfüllt, wenn

$$\begin{aligned} -k_1 b_2 &= k_1 b_1 - k_2 b_2 \\ b_2 &= \frac{k_1}{k_2 - k_1} b_1 \\ \vec{b}_1 &= \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{k_1}{k_2 - k_1} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Fall 2: $\lambda_2 = -k_2$

Ein zu Fall 1 analoges Vorgehen ergibt hier

$$\vec{b}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Allgemeine Lösung

Die Lösung des homogenen linearer DGL ist

$$\begin{pmatrix} \delta_1 \\ \delta_2 \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{k_1}{k_2 - k_1} \end{pmatrix} e^{-k_1 t} + c_2 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} e^{-k_2 t}$$

3.4 Übergangsmatrix!Einführung

Aus der Lösung für $n = 1$

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax \\ x(t) &= x_0 e^{at}\end{aligned}$$

ergibt sich die Vermutung, dass eine analoge Lösung für den allgemeinen Fall gibt:

$$\begin{aligned}\dot{\vec{x}} &= A\vec{x} \\ \vec{x}(t) &= \vec{x}_0 e^{At}\end{aligned}$$

Unklar ist dabei, wie e^M mit $M \in \mathbb{R}^{n \times n}$ definiert ist.

Die Reihendarstellung der Exponentialfunktion, die sich aus der Taylor-Entwicklung ergibt, ist

$$e^x = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!}$$

Analog dazu ergibt sich

$$e^M = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{M^n}{n!}$$

Dementsprechend ist

$$\begin{aligned}e^{At} &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(At)^n}{n!} \\ &= \mathbb{I} + At + \frac{A^2 t^2}{2} + \frac{A^3 t^3}{3!} + \dots\end{aligned}$$

Beweis

$\vec{x}(t) = \vec{x}(0)e^{At}$ sei eine Lösung von $\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$.
Die "herkömmliche" Lösung ist

$$\begin{aligned}\vec{x}(t) &= \sum c_i \vec{b}_i e^{\lambda_i t} \\ \vec{x}(0) &= \sum c_i \vec{b}_i\end{aligned}$$

Also folgt

$$\begin{aligned}
e^{At}\vec{x}(0) &= e^{At} \left(\sum c_i \vec{b}_i \right) \\
&= \sum c_i e^{At} \vec{b}_i \\
c_i e^{At} \vec{b}_i &= c_i \left(\mathbb{I} + At + \frac{A^2 t^2}{2} + \dots \right) \vec{b}_i \\
&= c_i \left(\vec{b}_i + \lambda_i \vec{b}_i t + \frac{\lambda_i^2 t^2}{2} \vec{b}_i + \dots \right) \quad \text{mit } \lambda_i \vec{b}_i = A^n \vec{b}_i \\
&= c_i \left(1 + \lambda_i t + \frac{\lambda_i^2 t^2}{2} + \dots \right) \vec{b}_i \\
&= c_i e^{\lambda_i t} \vec{b}_i \\
\vec{x}(t) &= \sum c_i e^{\lambda_i t} \vec{b}_i \quad \text{qed}
\end{aligned}$$

3.4.1 Übergangsmatrix

Die Übergangsmatrix

$$e^{A(t-t_0)} \equiv \Phi(t, t_0)$$

transformiert den Zustand des Systems zum Zeitpunkt t_0 in den Zustand zu t , das heißt sie entwickelt das System:

$$\vec{x}(t) = \Phi(t, t_0) \cdot \vec{x}(t_0)$$

Eigenschaften

$$\begin{aligned}
\Phi(t_0, t_0) &= \mathbb{I} \\
\Phi(t_2, t_0) &= \Phi(t_1, t_0) \Phi(t_2, t_1) \\
\Phi(t_1, t_0) &= \Phi(t_0, t_1) - \mathbb{I} \\
\Phi(t_1, t_0) &= \Phi^{-1}(t_0, t_1)
\end{aligned}$$

Kapitel 4

Lineare nicht–autonome Systeme

Die Gleichung

$$\dot{\vec{x}}(t) = A(t)\vec{x}(t) + \vec{y}(t)$$

beschreibt ein **gestörtes System**. Dabei stellt $\vec{y}(t)$ die externe Störung dar.

Eine allgemeine Lösung des Systems ist einfach, falls A konstant ist. Dieser Fall ist biologisch relevant, da sich beispielsweise Reaktionskonstanten nicht mit der Zeit ändern.

Der Lösungsansatz erfolgt über eine Variation der Konstanten. Dazu betrachtet man zunächst das ungestörte System

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\vec{x} &= A\vec{x} \\ \Leftrightarrow x(t) &= be^{at}\end{aligned}$$

Für das gestörte System ergibt sich

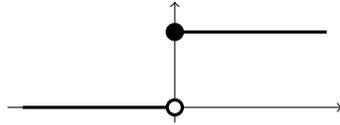
$$\begin{aligned}x(t) &= b(t)e^{at} \\ \frac{d}{dt}x &= \frac{d}{dt}(b(t)e^{at}) \\ &= \frac{db(t)}{dt}e^{at} + ab(t)e^{at} \\ &\stackrel{!}{=} ab(t)e^{at} + y(t) \\ \frac{d}{dt}b(t) &= y(t)e^{-at} \\ b(t) - b(t_0) &= \int_{t_0}^t y(\tau)e^{-a\tau} d\tau\end{aligned}$$

Damit ergibt sich die allgemeine Lösung

$$\begin{aligned}
 x(t) &= b(t)e^{at} \\
 &= b(t_0)e^{at} + e^{at} \int_{t_0}^t y(\tau)e^{-a\tau} d\tau \\
 \text{mit } x(t_0) &= x_0 = b(t_0)e^{at_0} \\
 x(t) &= x_0 + e^{at} \int_{t_0}^t y(\tau)e^{-a\tau} d\tau
 \end{aligned}$$

Beispiel: Antwort eines Systems auf eine Sprungfunktion

Heavyside-Funktion



$$\left. \begin{aligned}
 y(t) &= 0 & t < 0 \\
 y(t) &= y_0 & t \geq 0
 \end{aligned} \right\} y(t) = y_0 \theta(t)$$

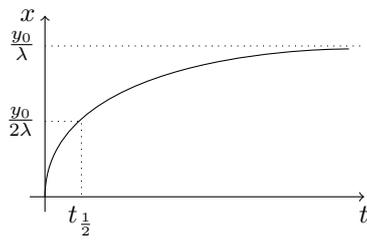
Die Heavyside-Funktion beschreibt einen Einschaltvorgang zum Zeitpunkt $t = 0$ und beschreibt damit eine Störung $y(t)$ im System x :

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= ax + y(t) \\
 x(t) &= x_0 e^{at} + e^{at} \int_0^t y(\tau) e^{-a\tau} d\tau \\
 &= e^{at} \int_0^t y_0 e^{-a\tau} d\tau \quad \text{mit } x_0 = x(0) = 0 \\
 &= e^{at} y_0 \left[-\frac{1}{a} e^{-a\tau} \right]_0^t \\
 &= e^{at} y_0 \left(-\frac{1}{a} e^{-at} + \frac{1}{a} \right) \\
 &= \frac{y_0}{a} (e^{at} - 1)
 \end{aligned}$$

Systemverhalten Für positives $a > 0$ nimmt $x(t)$ exponentiell zu.
Für negatives $a < 0$ ergibt sich

$$\begin{aligned}
 \lambda &= -a \\
 x(t) &= \frac{y_0}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t})
 \end{aligned}$$

Diese Gleichung beschreibt ein Sättigungsverhalten, welches durch die Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}$ charakterisiert werden kann:



$$x(t_{\frac{1}{2}}) = \frac{y_0}{2\lambda} = \frac{y_0}{\lambda} \left(1 - e^{-\lambda t_{\frac{1}{2}}}\right)$$

$$\frac{1}{2} = 1 - e^{-\lambda t_{\frac{1}{2}}}$$

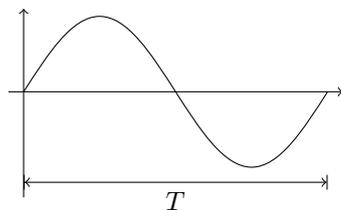
$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Beispiel: Antwort auf einen periodischen Eingang

Im Falle einer periodischen Inhomogenität lautet der Störterm

$$y(t) = y_0 \sin \omega t$$

wobei ω die Kreisfrequenz beschreibt:



$$\omega = \frac{2\pi}{T} = 2\pi\nu$$

Dementsprechend lautet der Lösungsansatz

$$\dot{x} = ax + y_0 \sin \omega t$$

$$\begin{aligned} x(t) &= x_0 + e^{at} \int_{t_0}^t y(\tau) e^{-a\tau} d\tau \\ &= e^{at} \int_{t_0}^t y_0 \sin \omega \tau e^{-a\tau} d\tau \quad \text{mit } x_0 = 0 \end{aligned}$$

Produktregel: $\int_a^b f'g dx = [fg]_a^b - \int_a^b fg' dx$

$$\begin{aligned} I &= \int_{t_0}^t \sin \omega \tau e^{-a\tau} d\tau = -\frac{1}{a} [e^{-a\tau} \sin \omega \tau]_{t_0}^t + \frac{\omega}{a} \int_{t_0}^t \cos \omega \tau e^{-a\tau} d\tau \\ &= -\frac{1}{a} [e^{-a\tau} \sin \omega \tau]_{t_0}^t - \frac{\omega}{a^2} [\cos \omega \tau e^{-a\tau}]_{t_0}^t - \underbrace{\frac{\omega^2}{a^2} \int_{t_0}^t \sin \omega \tau e^{-a\tau} d\tau}_I \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow (1 + \frac{\omega^2}{a^2})I = -\frac{1}{a^2} [e^{-a\tau} (a \sin \omega \tau - \omega \cos \omega \tau)]_{t_0}^t$$

$$\begin{aligned} I &= -\frac{[e^{-a\tau} (a \sin \omega \tau - \omega \cos \omega \tau)]_{t_0}^t}{a^2 + \omega^2} \\ &= -\frac{e^{-at} (a \sin \omega t - \omega \cos \omega t) - \omega}{a^2 + \omega^2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{at} y_0 \int_{t_0}^t \sin \omega \tau e^{-a\tau} d\tau = e^{at} y_0 I \\ &= -\frac{y_0 (a \sin \omega t - \omega \cos \omega t)}{a^2 + \omega^2} - \frac{y_0 e^{at} \omega}{a^2 + \omega^2} \end{aligned}$$

Wir untersuchen das Systemverhalten für $a < 0$ und $\lambda = -a$. Bei positiven $a > 0$ würde das System sich wenig auf wenig interessante Art exponentiell fortpflanzen.

Der zweite Term $-\frac{y_0 e^{at} \omega}{a^2 + \omega^2}$ hat nur für kleine Zeiten t Bedeutung, und geht für größere $t \gg 0$ gegen null. Damit beschreibt er einen Einschwingvorgang.

Wir versuchen nun den ersten Term $-\frac{y_0 (a \sin \omega t - \omega \cos \omega t)}{a^2 + \omega^2}$ in eine Form $B \cdot \sin(\omega t + \varphi)$ zu bringen. Dies ist realistisch, weil die Überlagerung der beiden Wellenfunktionen (mit gleichen Kreisfrequenzen ω) sich wahrscheinlich als eine (um φ) phasenverschobene Sinuskurve beschreiben läßt

Einschub: Additionstheorem

Das Additionstheorem lautet

$$e^{i\varphi} = \cos \varphi + i \sin \varphi$$

Es leitet sich aus der Funktionentheorie her, welche untersucht, wie Funktionen $f : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$ komplexe Zahlen auf sich selbst abbilden. Eine Zahl $z \in \mathbb{C}$ läßt sich darstellen als Summe ihrer reellen Komponente x und der imaginären Komponente y : $z = x + iy$. Die entsprechende Taylor-Reihe ist also

$$f(z + \zeta) = f(z) + \zeta f'(z) + r(\zeta)$$

$$\text{mit } \lim_{\zeta \rightarrow 0} \frac{r(\zeta)}{\|\zeta\|} = 0.$$

Hat man zwei Funktionen

$$\begin{aligned} f &: \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2 \\ g &: \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C} \end{aligned}$$

mit

$$g(x + iy) = f_1(x, y) + if_2(x, y)$$

so ergeben sich daraus interessante Phänomene. Ist beispielsweise f differenzierbar, muss g nicht differenzierbar sein. Ist aber g differenzierbar, so ist es das unendlich oft.

Eine Funktion $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ist eindeutig in \mathbb{C} differenzierbar.

Zwei Funktionen in $\mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$ und $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ können durch ihre Taylor-Entwicklungen verglichen werden. Sind die Taylor-Reihen gleich, so sind auch die Funktionen identisch. Dies soll an dieser Stelle für die Exponentialfunktion untersucht werden. Für sie gilt

$$\begin{aligned} f(x) &= \sum \frac{f^{(n)}(0)x^n}{n!} \\ e^x &= \sum \frac{x^n}{n!} \end{aligned}$$

Daraus ergibt sich die Richtigkeit des Additionstheorems.

$$\begin{aligned} e^{i(\alpha+\beta)} &= e^{i\alpha} e^{i\beta} \\ \Leftrightarrow \cos(\alpha + \beta) + i \sin(\alpha + \beta) &= (\cos \alpha + i \sin \alpha)(\cos \beta + i \sin \beta) \\ &= \cos \alpha \cos \beta + i(\sin \alpha \cos \beta + \cos \alpha \sin \beta) - \sin \alpha \sin \beta \\ \cos(\alpha + \beta) &= \cos \alpha \cos \beta - \sin \alpha \sin \beta \\ \sin(\alpha + \beta) &= \sin \alpha \cos \beta + \cos \alpha \sin \beta \end{aligned}$$

Entsprechend des Additionstheorems ergibt sich für

$$x(t) = -\frac{y_0(a \sin \omega t - \omega \cos \omega t)}{a^2 + \omega^2} - \frac{y_0 e^{at} \omega}{a^2 + \omega^2}$$

$$\begin{aligned}
B \sin(\omega t + \varphi) &= B \sin \omega t \cos \varphi + B \cos \omega t \sin \varphi \\
B \cos \varphi &= \frac{y_0 a}{a^2 + \omega^2} \\
B \sin \varphi &= \frac{y_0 \omega}{a^2 + \omega^2} \\
\Rightarrow \tan \varphi &= \frac{\omega}{a} \\
B(\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi) &= y_0^2 \frac{a^2 + \omega^2}{(a^2 + \omega^2)^2} \\
&= \frac{y_0^2}{a^2 + \omega^2} \\
B &= y_0 \sqrt{\frac{1}{a^2 + \omega^2}}
\end{aligned}$$

Schlussfolgerungen Für große Zeiten ergibt sich eine periodische Schwinung, deren Frequenz gleich der Eingangsschwingung (ω) ist. Es ergibt sich eine Phasenverschiebung (φ) zwischen Eingangs- und Ausgangssignal.

Die Amplitude B ist klein für schnellere Eingangsschwingungen, da es zu träge ist um schnellen Änderungen zu folgen.

4.1 Variation der Konstanten für $n > 1$

Ein homogenes System

$$\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$$

hat die Lösung

$$\vec{x}(t) = \Phi(t, t_0)\vec{x}(t_0)$$

wobei $\Phi(t_2, t_1)$ die Übergangsmatrix ist. Einsetzen in das DGL ergibt

$$\dot{\vec{x}} = A\Phi(t, t_0)\vec{x}(t_0)$$

Dies gilt für beliebige Anfangsbedingungen $\vec{x}(t_0)$. Zudem ergibt sich

$$\frac{d}{dt}\Phi(t, t_0) = A\Phi(t, t_0)$$

Im Fall eines gestörten Systems

$$\dot{\vec{x}} = A\vec{x} + \vec{y}(t)$$

ist der entsprechende Ansatz:

$$\begin{aligned}\dot{\vec{x}}(t) &= \Phi \vec{c}(t) \quad \text{mit } \Phi \equiv \Phi(t, t_0) \\ \vec{c} \frac{d}{dt} \Phi + \Phi \frac{d}{dt} \vec{c} &= A \Phi \vec{c} + \vec{y}(t) \\ \Leftrightarrow \frac{d}{dt} \vec{c} &= \Phi^{-1} \vec{y}(t) \\ \Leftrightarrow \vec{c}(t) - \vec{c}(t_0) &= \int_{t_0}^t \Phi^{-1}(\tau, t_0) \vec{y}(\tau) d\tau\end{aligned}$$

Für Anfangswerte x_0 ergibt sich

$$\vec{x}_0 = \vec{x}(t_0) = \Phi(t_0, t_0) \vec{c}(t_0) = \vec{c}(t_0)$$

und damit die allgemeine Lösung

$$\vec{x}(t) = \Phi(t, t_0) \vec{x}_0 + \Phi(t, t_0) \int_{t_0}^t \Phi^{-1}(\tau, t_0) \vec{y}(\tau) d\tau$$

Hierfür allerdings ist die Kenntnis der Übergangsmatrix notwendig.

4.2 Explizite Darstellung der Übergangsmatrix für $n = 2$

Für ein DGL aus zwei Gleichungen gibt es zwei Darstellungen der Lösung:

$$\begin{aligned}i) \quad \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} &= c_1 \begin{pmatrix} b_1^{(1)} \\ b_2^{(1)} \end{pmatrix} e^{\lambda_1 t} + c_2 \begin{pmatrix} b_1^{(2)} \\ b_2^{(2)} \end{pmatrix} e^{\lambda_2 t} \\ ii) \quad &= \begin{pmatrix} \Phi_{11} & \Phi_{12} \\ \Phi_{21} & \Phi_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1^0 \\ x_2^0 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

Zunächst werden die Anfangsbedingungen bestimmt:

$$\begin{aligned}x_1^0 &= c_1 b_1^{(1)} + c_2 b_1^{(2)} \\ x_2^0 &= c_1 b_2^{(1)} + c_2 b_2^{(2)} \\ \Leftrightarrow c_1 &= \frac{x_1^0 b_2^{(2)} - x_2^0 b_1^{(2)}}{\underbrace{b_1^{(1)} b_2^{(2)} - b_1^{(2)} b_2^{(1)}}_N} \\ c_2 &= \frac{x_2^0 b_1^{(1)} - x_1^0 b_2^{(1)}}{N}\end{aligned}$$

Durch Einsetzen in i ergibt sich

$$\Phi(t, t_0) = \frac{1}{N} \begin{pmatrix} b_1^{(1)} b_2^{(2)} e^{\lambda_1 t} - b_1^{(2)} b_2^{(1)} e^{\lambda_2 t} & b_1^{(1)} b_1^{(2)} (e^{\lambda_2 t} - e^{\lambda_1 t}) \\ b_2^{(1)} b_2^{(2)} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) & b_1^{(1)} b_2^{(2)} e^{\lambda_2 t} - b_1^{(2)} b_2^{(1)} e^{\lambda_1 t} \end{pmatrix}$$

Kapitel 5

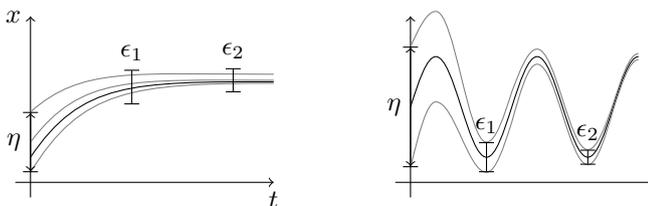
Stabile und instabile stationäre Zustände

5.1 Allgemeine Stabilitätsdefinition nach Lyapunov

Eine Lösung $\vec{x}(t)$ eines DGS ist stabil, wenn für jedes $\epsilon > 0$ und t_0 ein $\eta > 0$ existiert, so dass jede andere Lösung $\vec{x}^*(t)$ für die $\|\vec{x}(t_0) - \vec{x}^*(t_0)\| < \eta$ gilt, für alle $t \geq t_0$ die Beziehung $\|\vec{x}(t) - \vec{x}^*(t)\| < \epsilon$ gilt.

Weniger formal bedeutet das: Bei Stabilität liegen alle im Bereich η um $\vec{x}(t_0)$ gestarteten Kurven nach einer Zeit t im Bereich ϵ um $\vec{x}(t)$.

Illustration



Gilt weiterhin $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\vec{x}(t) - \vec{x}^*(t)\| = 0$ so heißt die Lösung **asymptotisch stabil**.

Ein Vorteil der Lyapunov-Definition ist, dass sie nicht nur für stabile Punkte gilt, sondern auf beliebige Trajektorien anwendbar ist.

5.2 Stabilitätseinschätzung durch Eigenwerte

Es sei

$$\frac{d}{dt} \vec{\xi} = A \vec{\xi}$$

das linearisierte System der DGL

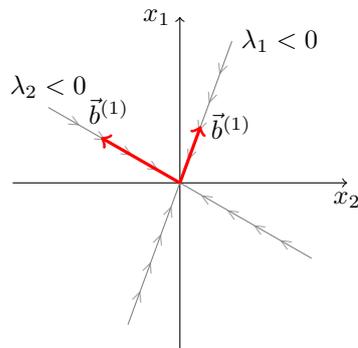
$$\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x})$$

um einen stationären Punkt \vec{x} , mit $\vec{x}_i = \vec{x} - \vec{x}$.

Besitzt die Jacobi-Matrix A n verschiedene Eigenwerte, von denen jeder einen streng negativen Realteil hat, ist der Zustand \vec{x} des ursprünglichen Systems asymptotisch stabil.

Der Punkt \vec{x} ist instabil, wenn der Realteil wenigstens eines Eigenwerts positiv ist.

Illustration



5.2.1 Eindimensionaler Fall

Das eindimensionale DGS

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \quad \rightarrow \quad \dot{x} = ax$$

mit der Jacobi-Matrix $A = (a) = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=0}$ hat einen Eigenwert $\lambda = a$. Daraus ergibt sich

$$x(t) = x_0 e^{\lambda t}$$

Dieses System ist offensichtlich stabil für $\lambda < 0$.

5.2.2 Zweidimensionaler Fall

Das zweidimensionale DGS wird durch die folgende Jacobi-Matrix linear angenähert:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{pmatrix}_{x=0} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$$

und erzeugt die explizite Lösung

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} b_1^{(1)} \\ b_2^{(1)} \end{pmatrix} e^{\lambda_1 t} + c_2 \begin{pmatrix} b_1^{(2)} \\ b_2^{(2)} \end{pmatrix} e^{\lambda_2 t}$$

Damit das System zum stationären Punkt konvergiert

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

müssen λ_1 und λ_2 negative Realteile haben.

Charakteristische Gleichung

$$\begin{aligned} 0 &= \det \begin{pmatrix} \lambda - \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & -\frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ -\frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \lambda - \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \\ &= \lambda^2 - \lambda \underbrace{\left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \right)}_{SpA=Sp} + \underbrace{\frac{\partial f_1}{\partial x_1} \frac{\partial f_2}{\partial x_2} - \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \frac{\partial f_2}{\partial x_1}}_{\det A=D} \\ \lambda_{1/2} &= \frac{Sp}{2} \pm \sqrt{\frac{Sp^2}{4} - D} \end{aligned}$$

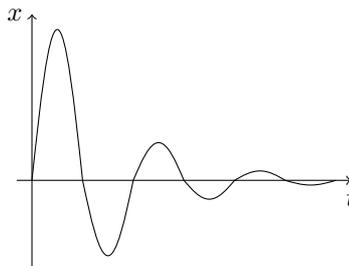
Im Fall $\frac{Sp^2}{4} < D$ sind die Eigenwerte komplexwertig:

$$\begin{aligned} \lambda_{1/2} &= \mu \pm i\omega \\ \mu &= \frac{Sp}{2} \\ \omega &= \sqrt{D - \frac{Sp^2}{4}} \end{aligned}$$

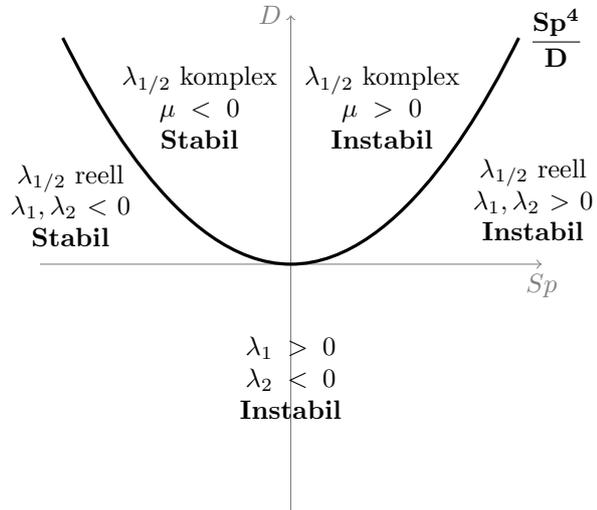
Aus dem Additionstheorem ergibt sich

$$\begin{aligned} e^{\lambda_1 t} &= e^{(\mu+i\omega)t} = e^{\mu t} e^{i\omega t} \\ &= e^{\mu t} (\cos \omega t + i \sin \omega t) \\ e^{\lambda_2 t} &= e^{\mu t} (\cos \omega t - i \sin \omega t) \end{aligned}$$

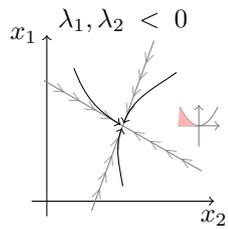
In diesem Fall wird ein oszillierender Anteil beschrieben, z.B. mit $\mu < 0$



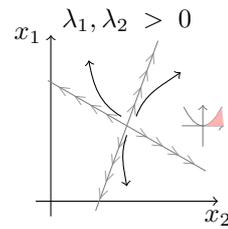
5.2.3 Fallunterscheidung



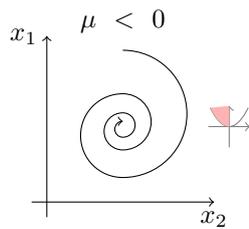
5.2.4 Betrachtung im Phasenraum



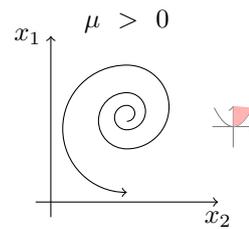
Stabiler Knoten



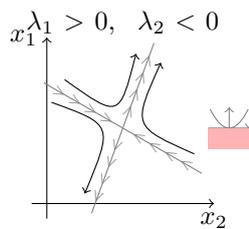
Instabiler Knoten



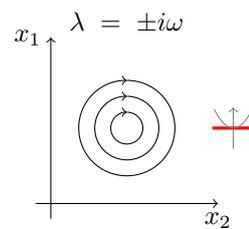
Stabiler Fokus



Instabiler Fokus



Sattelpunkt



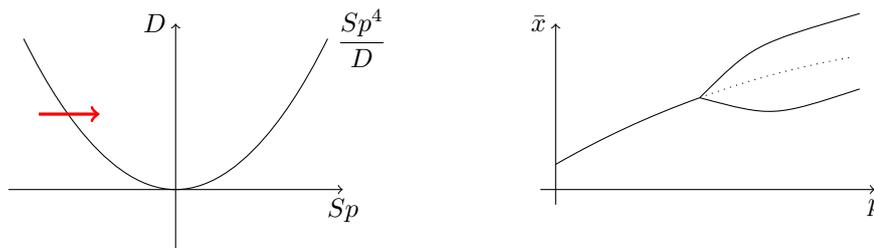
Zentrum

5.2.5 Bifurkation

Bei Änderung der Systemparameter kann es zu einer Änderung des Systemverhaltens kommen. In dem Fall spricht man von Bifurkation (und Bifurkationsparametern).

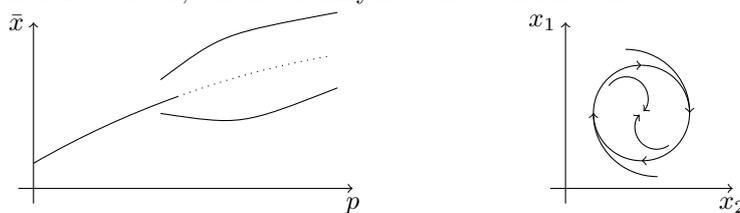
Prominente Bifurkationen sind:

Hopf–Bifurkation

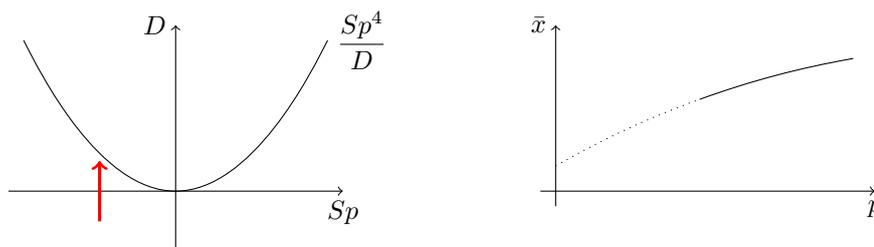


Hierbei tritt ein Übergang von einem stabilen Knoten zu einem Grenzzyklus auf.

Eine Variante der Hopf–Bifurkation ist diejenige mit zwei koexistierenden stabilen Zuständen, einem Grenzzyklus und dem Knoten:



Sattel–Knoten–Bifurkation



Hierbei tritt ein Übergang von einem Sattelpunkt zu einem stabilen Knoten auf.

5.2.6 Terme höherer Ordnung

Bei der Linearisierung um die stationären Punkte haben wir bisher Terme höherer Ordnung vernachlässigt. In wie fern ist das gerechtfertigt, bzw wie stark wirken sie sich auf das Systemverhalten aus?

Satz Ist der stationäre Zustand $\vec{\xi} = 0$ des linearisierten Systems asymptotisch stabil, dann ist es auch die stationäre Lösung des vollständigen Systems.

Ist der stationäre Zustand $\vec{\xi} = 0$ des linearisierten Systems ein instabiler Knoten oder Fokus, dann auch der stationäre Zustand des vollständigen Systems instabil.

Im Falle eines Zentrums sind ausschließlich die Terme höherer Ordnung relevant.

5.3 Hurwitz–Kriterium

Im n -dimensionalen Fall lautet die Lösung des charakteristischen Polynoms

$$F_n(\lambda) = a_n \lambda^n + a_{n-1} \lambda^{n-1} + \dots + a_1 \lambda + a_0 = 0$$

wobei die Koeffizienten aus der Jacobi–Matrix stammen. Das Polynom ist für $n > 4$ nicht mehr allgemein lösbar, so dass eine analytische Charakterisierung des Systemverhaltens nicht mehr erfolgen kann.

Nichtsdestoweniger gibt es ein (von ADOLF HURWITZ) Kriterium dafür, ob alle Realteile von $\lambda < 0$ sind:

Hurwitz–Matrix

$$H = \begin{pmatrix} a_{n-1} & a_{n-3} & a_{n-5} & \dots & 0 \\ a_n & a_{n-2} & a_{n-4} & \dots & \\ 0 & a_{n-1} & a_{n-3} & \dots & \\ 0 & a_n & a_{n-2} & \dots & \\ 0 & 0 & a_{n-1} & \dots & \\ \dots & \dots & a_n & \dots & \\ 0 & & & \dots & a_0 \end{pmatrix}$$

$$\text{mit } h_{ij} = \begin{cases} a_{n-(2j-i)} & \text{für } 0 \leq (2j-i) \leq n \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

Hauptminoren

$$H_i = \det \begin{pmatrix} h_{11} & \dots & h_{1i} \\ \dots & & \dots \\ h_{i1} & \dots & h_{ii} \end{pmatrix}$$

Satz Hinreichend und notwendig dafür, dass alle Nullstellen von $F_n(\lambda)$ einen negativen Realteil haben, ist, dass sowohl alle Koeffizienten a_i des Polynoms als auch alle Hauptminoren H_i der Hurwitz–Matrix H positive Werte haben.

5.3.1 Zweidimensionaler Fall

Aus dem charakteristischen Polynom für $n = 2$

$$F_2(\lambda) = \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 = 0$$

ergibt sich $a_2 = 1$, $a_1 = Sp$ und $a_0 = D$. Die Hurwitz-Matrix ist

$$H = \begin{pmatrix} a_1 & 0 \\ a_2 & a_0 \end{pmatrix}$$

Zunächst untersuchen wir die erste Forderung, also dass alle Koeffizienten a_i positive Werte haben:

$$\begin{array}{lll} a_1 > 0 & \rightarrow & Sp < 0 \\ a_0 > 0 & \rightarrow & D > 0 \end{array}$$

Die Zweite Forderung verlangt, dass die Determinanten der Hauptmioren positiv seien:

$$\begin{array}{lll} \det H_1 = a_1 > 0 & \rightarrow & \text{siehe oben} \\ \det H_2 = a_1 a_0 > 0 & \rightarrow & \text{siehe oben} \end{array}$$

Im zweidimensionalen Fall ergibt sich also nichts Neues.

5.3.2 Zweidimensionaler Fall

Aus dem charakteristischen Polynom für $n = 3$

$$F_2(\lambda) = \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 = 0$$

ergibt sich $a_3 = 1$, $a_2 = Sp$, $a_1 = -K$ und $a_0 = D$. Die Hurwitz-Matrix ist dementsprechend

$$H = \begin{pmatrix} a_2 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & a_2 & a_0 \end{pmatrix}$$

Erneut untersuchen wir die erste Forderung, also dass alle Koeffizienten a_i positive Werte haben:

$$\begin{array}{lll} a_2 > 0 & \rightarrow & Sp < 0 \\ a_1 > 0 & \rightarrow & K < 0 \\ a_0 > 0 & \rightarrow & D < 0 \end{array}$$

Die Bedingung $D > 0$ ist neu gegenüber dem zweidimensionalen Fall.

Die Zweite Forderung verlangt, dass die Determinanten der Hauptmioren positiv seien:

$$\begin{array}{lll} \det H_1 = a_1 > 0 & \rightarrow & \text{siehe oben} \\ \det H_2 = a_2 a_1 - a_0 > 0 & \rightarrow & Sp \cdot K + D > 0 \\ \det H_3 = a_0(a_2 a_1 - a_0) > 0 & \rightarrow & \text{siehe oben} \end{array}$$

Unter der Bedingung $Sp \cdot K + D > 0$ (sowie den oben ausgeführten) hat das System ausschließlich negative Realteile und damit stabile Zustände.

Kapitel 6

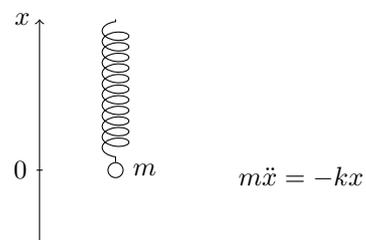
Grenzyklen

Grenzyklen treten in Phasenräumen mit zwei oder mehr Dimensionen auf, und beschreiben darin geschlossene ringförmige Trajektorien. Im Fall von Grenzyklen sind solche Trajektorien als **isoliert**, d.h. Trajektorien in der Umgebung nähern sich dem Grenzyklus an oder werden von ihm abgestoßen.

Grenzyklen beschreiben eine oszillierende, wiederholende Bewegung des Systems.

6.1 Beispiel: Harmonischer Oszillator

Ein harmonischer Oszillator wird durch folgende Gleichung beschrieben:



was als ein DGL zweier linearer DGL erster Ordnung formuliert werden kann:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y \\ m\dot{y} &= -kx \\ \Rightarrow \dot{x} &= y \\ \dot{y} &= -\frac{k}{m}x\end{aligned}$$

Die Jacobi-Matrix ist

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{k}{m} & 0 \end{pmatrix}$$

mit den Eigenwerten

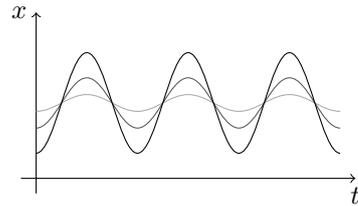
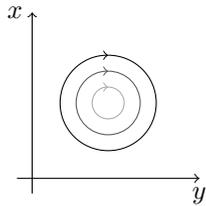
$$\det \begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ -\frac{k}{m} & -\lambda \end{pmatrix} = 0.$$

Diese haben die imaginären Lösungen

$$\begin{aligned} \lambda^2 + \frac{k}{m} &= 0 \\ \lambda_{1/2} &= \pm i \sqrt{\frac{k}{m}} \end{aligned}$$

Die Trajektorien sind Ellipsen, die durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\begin{aligned} \frac{k}{m}x^2 + y^2 &= C = \text{const.} \\ \Rightarrow \frac{d}{dt} \left(\frac{k}{m}x^2 + y^2 \right) &= 2\frac{k}{m}x\dot{x} + 2y\dot{y} \\ &= 2\frac{k}{m}xy - 2y\frac{k}{m}x \\ &= 0 \end{aligned}$$



Die Integrationskonstante C beschreibt die Energie des Systems

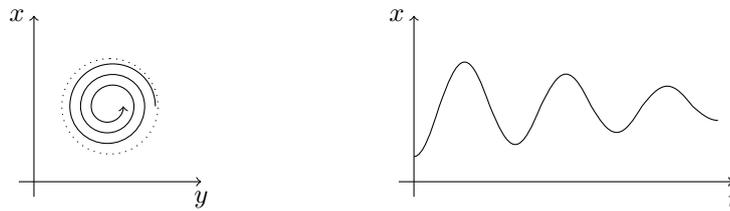
$$\frac{k}{2}x^2 + \frac{m}{2}v^2 = \frac{Cm}{2} = E_{tot}$$

und wird bestimmt durch die Anfangsbedingungen des Systems.

Der harmonische Oszillator ist ein Idealfall, der durch die Einführung eines Reibungsterms (der ungefähr proportional zur Geschwindigkeit ist) besser an die Realität angepaßt werden kann:

$$\begin{aligned} m\ddot{x} &= -kx - \gamma\dot{x} & | \cdot \dot{x} \\ m\dot{x}\ddot{x} &= -kx\dot{x} - \gamma\dot{x}^2 \\ \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (m\dot{x}^2 + kx^2) &= -\gamma\dot{x}^2 \\ \frac{d}{dt} E_{tot}^{mech} &= -\gamma\dot{x}^2 < 0 & \text{für } \gamma > 0 \end{aligned}$$

Durch Reibung geht Energie verloren, so dass das System strukturell instabil ist.



Von Poincaré wurde ein anderes Modell für periodische Bewegungen entwickelt, welche strukturstabil sind, so dass kleine Parameteränderungen nicht den periodischen Charakter der Lösung verändern. Dieses Modell ist das der Grenzzyklen.

Definition Ein Grenzzyklus C ist eine isolierte geschlossene Trajektorie, die die Eigenschaft besitzt, dass alle anderen Trajektorien C'' in ihrer Nachbarschaft bestimmte Spiralen sind, die sich in Richtung auf C hin winden, entweder für $t \rightarrow \infty$ (dann ist C ein stabiler Grenzzyklus) oder für $t \rightarrow -\infty$ (instabiler Grenzzyklus).

Anstelle einer unendlich großen Zahl an Trajektorien (wie im Fall des harmonischen Oszillators) hat man eine oder mehrere isolierte geschlossene Trajektorien, für die die Anfangsbedingungen eine untergeordnete Rolle spielen (der Schwingungsverlauf hängt von nur von den Systemparametern ab, nicht von den Anfangsbedingungen, sofern diese im Einzugsbereich des Grenzzyklus' liegen).

Theoreme zur Existenz von Grenzzyklen im 2-dimensionalen Raum

In einem System von DGL

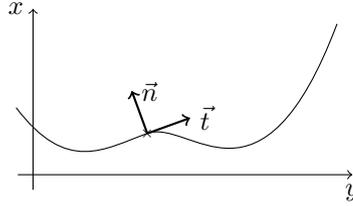
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}$$

ist der Tangentenvektor

$$\vec{t} = \begin{pmatrix} dx \\ dy \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} f(x, y) \\ g(x, y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix}$$

und der Normalenvektor

$$\vec{n} = \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -g \\ f \end{pmatrix} \quad \text{da } \vec{n} \perp \vec{t}$$



Entlang einer Trajektorie gilt

$$\int_C (dx, dy) \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \end{pmatrix} = \int_C (f dy - g dx) = 0$$

6.2 Negatives Kriterium von Bendixon

Satz Wenn in einem Gebiet D der Phasebene der Ausdruck $\frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y}$ sein Vorzeichen nicht ändert, kann in D keine geschlossene Trajektorie liegen.

Beweis Nach dem Gauß'schen Satz der Vektoranalysis gilt im 2-dimensionalen Fall

$$\oint_C [P(x, y) dx + Q(x, y) dy] = \iint_A \left(\frac{\partial Q}{\partial x} - \frac{\partial P}{\partial y} \right) dx dy$$

wobei C eine geschlossene Trajektorie und A das eingeschlossene Gebiet (und hier $f = Q$ und $g = -P$):

$$\underbrace{\oint_C [f dy - g dx]}_0 = \iint_A \left(\frac{\partial f}{\partial x} - \frac{\partial g}{\partial y} \right) dx dy = 0$$

Daher muss $\frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y}$ sein Vorzeichen ändern (andernfalls wird das Raumin-tegral nicht 0).

Beispiel

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -x - y^2 \\ \frac{dy}{dt} &= -y^3 + x^2 \\ \frac{\partial f}{\partial x} &= -1 \\ \frac{\partial g}{\partial y} &= -3y^2 \\ \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} &= -1 - 3y^2 < 0 \end{aligned}$$

Da der Ausdruck stets größer als 0 ist, kann hier kein Grenzzyklus auftreten.

6.3 Theorem von Poincaré–Bendixon (für $n = 2$)

Satz Wenn eine Trajektorie C in der Phasenebene innerhalb eines endlichen Bereiches D bleibt, ohne sich singulären Punkten zu nähern, ist C entweder ein Grenzzyklus oder C nähert sich einem Grenzzyklus an

Das Theorem von Poincaré–Bendixon ist nur für den zweidimensionalen Phasenraum anwendbar, weil nur hier eine geschlossene Kurve ein eindeutiges Innen und Außen besitzt.

6.4 Poincaré–Schnitte

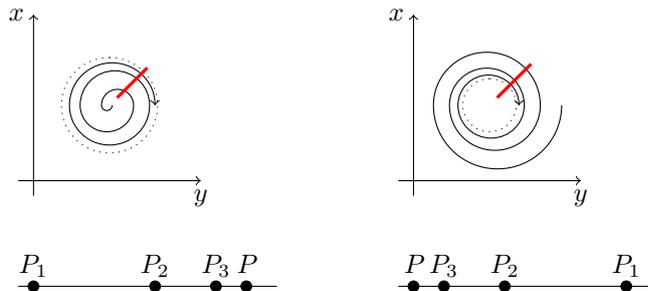
Eine Poincaré–Abbildung wird definiert durch einen gegebenen Punkt P_1 , an dem eine Trajektorie ein Poincaré–Liniensegment schneidet. Von diesem Punkt aus kann der nächste Schnittpunkt P_2 durch Integration der expliziten Gleichung des Systems ermittelt werden:

$$P_{n+1} = F(P_n)$$

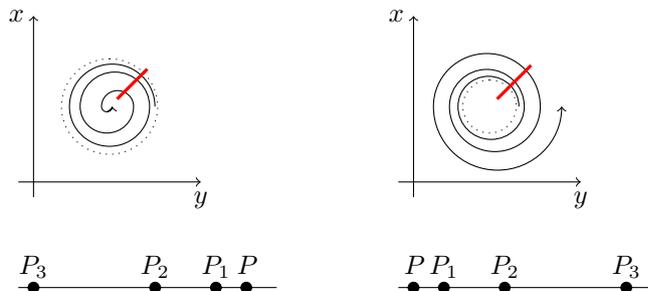
Eine Untersuchung von F und ihren Ableitungen erlaubt Aussagen über die Natur des Grenzzyklus'. Dabei ist zu beachten:

- Ein Poincaré–Schnitt reduziert das ursprüngliche, zweidimensionale System auf ein eindimensionales
- Die Poincaré–Abbildung ist ein iteratives, diskretes System anstatt eines DGL

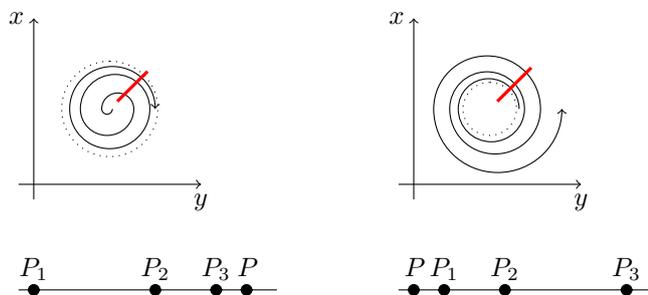
Illustration Stabiler Grenzzyklus:



Instabiler Grenzzyklus:



Eine weitere Variation ist ein ‘‘Sattelzyklus’’, der von einer Seite stabil ist, von einer anderen jedoch nicht, z.B.



Kapitel 7

Bifurkations–Theorie

Die systematische Untersuchung der Verhaltenänderung von Systemen an stabilen Punkten (und anderen Attraktoren) in Abhängigkeit von den Systemparametern nennt man Bifurkationstheorie.

Eine Bifurkation beschreibt eine plötzliche Veränderung des Systemverhaltens.

Beispiel

$$\dot{x} = (\mu - 1)(x - a)$$

Der stabile Punkt ist bei $x = a$. Der charakteristische Wert ist $\mu - 1$ ($\xi = b \cdot e^{(\mu-1)t}$), so dass der stabile Punkt für $\mu > 1$ stabil ist und für $\mu < 1$ ein Sattelpunkt.

Beispiel

$$\dot{x} = \mu - x^2$$

Für positive μ gibt es zwei stationäre Punkte $\sqrt{\mu}$ und $-\sqrt{\mu}$. Gehen wir von $\mu < 0$ zu $\mu > 0$ über, kommt es zu einer Bifurkation bei $\mu = 0$:

$\mu < 0$ Kein stationärer Zustand

$\mu = 0$ Ein Sattelpunkt

$\mu > 0$ Ein Sattelpunkt und ein stabiler Knoten

7.1 Hopf–Bifurkation

Hopf–Bifurkationen erzeugen stabile Grenzyklen aus stabilen Knoten.

Beispiel

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_2 + x_1(\mu - (x_1^2 + x_2^2)) \\ \dot{x}_2 &= x_1 + x_2(\mu - (x_1^2 + x_2^2)) \end{aligned}$$

Umwandlung in Polarkoordinaten (r, θ)

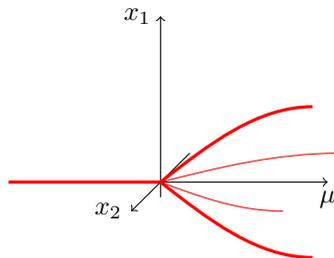
$$\begin{aligned} r &= \sqrt{x_1^2 + x_2^2} \\ \tan \theta &= \frac{x_2}{x_1} \\ \dot{r} &= r(\mu - r^2) \equiv f(r) \\ \dot{\theta} &= 1 \quad \Rightarrow \quad \theta(t) = \theta_0 + t \end{aligned}$$

Für $\mu = 0$ gibt es einen stabilen Punkt mit $r = 0$ und $f(r) < 0$ an diesem Punkt, so dass an dieser Stelle ein stabiler Fokus entsteht.

Für $\mu > 0$ ist der stabile Punkt am Koordinatenursprung ein instabiler Sattel, so dass Punkte sich spiralförmig aus der Umgebung des Ursprungs bewegen.

Ein weiterer stabiler Punkt existiert an der Stelle $r = \sqrt{\mu}$, der einen Grenzzyklus mit der Periode 2π erzeugt.

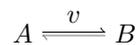
Die Bifurkation findet also an der Stelle $\mu = 0$ statt.



Kapitel 8

Metabolische Netzwerke

Die allgemeine Form einer chemischen Reaktion ist



wobei A und B Konzentrationen sind mit $[A] = \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ und v die Reaktionsgeschwindigkeit mit $[v] = \frac{\text{Konz}}{\text{Zeit}} = \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$.

Die Dynamik der Reaktion wird beschrieben durch

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -v \\ \frac{dB}{dt} &= +v \\ \frac{d}{dt}(A + B) &= 0\end{aligned}$$

Ziel ist, Ausdrücke für v zu finden.

8.1 Massenwirkungskinetik

Massenwirkung (*mass action*) ist die einfachste Kinetik, und ist typisch für nicht katalysierte Reaktionen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird ausschließlich bestimmt durch die Konzentrationen der beteiligten Stoffe.

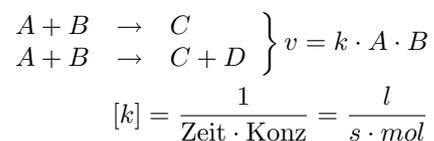
Im einfachsten Fall



ist dies

$$\begin{aligned}v &= k \cdot A \\ [v] &= \text{s}^{-1}\end{aligned}$$

Allgemeiner ist

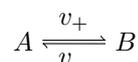


Zu beachten ist hier, dass der Wert von k abhängig von seiner Einheit ist.

8.1.1 Reversibler Fall

Prinzipiell sind alle Reaktionen reversibel, und irreversible Reaktionen sind ein idealisierter Spezialfall. Oft ist jedoch die Rate der Rückreaktion sehr klein gegenüber der der Hinreaktion, so dass (für ähnliche Stoffkonzentrationen) eine Näherung als irreversible Reaktion zulässig ist.

Für die Reaktion



ergeben sich die Geschwindigkeiten mit

$$\begin{aligned} v_+ &= k_+ A \\ v_- &= k_- B \\ v &= k_+ A - k_- B \end{aligned}$$

Im Gleichgewicht ist $v = 0$, so dass gilt

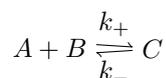
$$\begin{aligned} v_+ &= v_- \\ k_+ A_{eq} &= k_- B_{eq} \\ \frac{k_+}{k_-} &= \frac{B_{eq}}{A_{eq}} = K_{eq} = q \end{aligned}$$

K_{eq} ist dabei eine dimensionslose Gleichgewichtskonstante. Diese ergibt sich aus thermodynamischen Gesetzmäßigkeiten:

$$\Delta G_0 = -RT \ln K_{eq}$$

Diese Formel beschreibt die Änderung der freien Enthalpie bei einer Reaktion unter Standardbedingungen ($1M$, $37^\circ C = 310K$).

Für Reaktionen mit komplexerer Stöchiometrie, z.B.



ist K_{eq} dimensionsbehaftet:

$$\frac{k_+}{k_-} = \frac{C_{eq}}{B_{eq}A_{eq}} = K_{eq}$$

$$[K_{eq}] = \frac{1}{\text{Konz}}$$

In diesem Fall kann K_{eq} nicht direkt zur Berechnung der freien Enthalpie benutzt werden. Stattdessen ergibt diese sich als

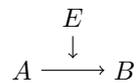
$$\Delta G_0 = -RT \ln \frac{\frac{C}{C_0}}{\frac{A}{A_0} \cdot \frac{B}{B_0}}$$

mit A_0, B_0 und C_0 als Referenzkonzentrationen für Standardbedingungen, z.B. $A_0 = B_0 = C_0 = 1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$. Damit stimmen die Einheiten in der Formel wieder überein.

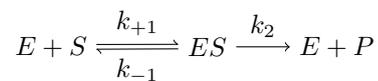
8.2 Enzymkinetik

Enzyme sind Katalysatoren, das heißt sie erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit (bis zu einem Faktor $\times 10^{10}$). Dabei nehmen sie allerdings keinen Einfluß auf K_{eq} und werden selber nicht verbraucht.

Das sehr grobe Modell



wurde bereits 1902 von Browns Entdeckung präzisiert, dass Enzyme (E) und ihr Substrat (S) Komplexe (ES) bilden:



Ziel der Enzymkinetik ist die Herleitung von Ratengleichungen (*kinetic laws*) aus mechanistischen Überlegungen.

1913 entwickelten Leonor Michaelis und Maude Menten ein Model unter folgenden Annahmen:

1. Die Komplexbildung geschieht sehr schnell
2. Die Reaktion ist durch den zweiten Schritt limitiert

Die Michaelis–Menten–Kinetik läßt sich auf zwei verschiedene Arten herleiten:

8.2.1 *Rapid equilibrium*

Schritt 1 sei im Gleichgewicht:

$$\frac{E \cdot S}{ES} = K_d = \frac{k_1}{k_{+1}}$$

$$E = \frac{K_d}{S} \cdot ES$$

mit

E Konzentration an freiem Enzym

ES Konzentration an komplexiertem Enzym

S Konzentration an Substrat

K_d Dissoziationskonstante ($K_d = K_{eq}^{-1}$)

Die Gesamtmenge an Enzym ist (auf dieser Zeitskala) konstant:

$$E_T = E + ES$$

Daraus ergibt sich

$$\frac{K_d}{S} ES + ES = E_T$$

$$ES = \frac{E_T}{1 + \frac{K_d}{S}} = \frac{E_T \cdot S}{S + K_d}$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit v ist gegeben durch die Rate des zweiten Schrittes, so dass diese durch Massenwirkungskinetik angenähert werden kann:

$$v = v(S) = k_2 ES$$

$$= k_2 \frac{E_T}{1 + \frac{K_d}{S}}$$

$$= \frac{E_T \cdot S}{S + K_d}$$

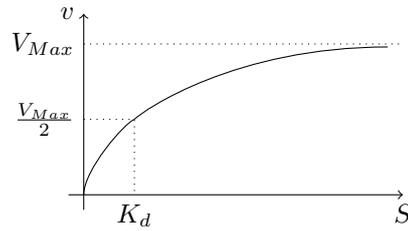
Daraus ergibt sich eine zentrale Kenngröße enzymatischer Reaktionen:

V_{Max} ist die Maximalgeschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion:

$$V_{Max} = \lim_{S \rightarrow \infty} v(S) = k_2 E_T$$

Für $S = K_d$ ist die Reaktionsgeschwindigkeit halbmaximal, so dass man von der Sättigungskonstante spricht:

$$V_{(S=K_d)} = \frac{V_{Max}}{2}$$



Besondere Beachtung verdient der Punkt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr linear ansteigt (wie die Massenwirkungskinetik). Statt dessen kommt es zu einer Sättigung durch die begrenzte ‘Kapazität’ des Enzyms.

Für kleine Substratkonzentrationen ist Massenwirkung allerdings eine gute Annäherung.

8.2.2 Quasi Steady State Approximation (QSSA)

QSSA ist eine besonders wichtige und mächtige Technik, deshalb wird an dieser Stelle die Michaelis–Menten–Kinetik auf diese Weise erneut hergeleitet.

Die Grundannahme ist, dass die schnelle Reaktion im *quasi steady state* ist:

$$\begin{aligned} \frac{dES}{dt} &= k_{+1} \cdot E \cdot S - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES \\ &= k_{+1} \cdot (E_T - ES) \cdot S - (k_{-1} + k_2) \cdot ES \quad \text{mit } E_T = E + ES \\ &= 0 \quad \text{QSSA} \end{aligned}$$

$$k_{+1} \cdot E_T \cdot S = ES(k_{+1}S + k_{-1} + k_2)$$

$$ES = \frac{E_T \cdot S}{S + \frac{k_{-1} + k_2}{k_{+1}}}$$

$$\begin{aligned} v = v(S) &= k_2 \cdot ES \\ &= \frac{k_2 E_T \cdot S}{S + \frac{k_{-1} + k_2}{k_{+1}}} \\ &= \frac{V_{Max} S}{S + K_M} \end{aligned}$$

mit $V_{Max} = k_2 E_T$ und $K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_{+1}}$, wobei letzteres als Michealis–Konstante bezeichnet wird. Daran wird der Unterschied beider Ansätze (rapid equilibrium und QSSA) deutlich:

$$\begin{aligned} K_d &= \frac{k_{-1}}{k_{+1}} && \text{rapid equilibrium} \\ K_M &= \frac{k_{-1} + k_2}{k_{+1}} && \text{QSSA} \\ K_M &= K_d \text{ für } \lim_{k_2 \rightarrow 0} K_M \end{aligned}$$

8.2.3 Sättigungsgrad

Der Sättigungsgrad bezeichnet den Anteil besetzter Enzymbindestellen und ist gegeben durch

$$\frac{ES}{E_T} = \frac{S}{S + K_M} = \frac{V}{V_{Max}}$$

8.2.4 Reaktionsrate

Die Reaktionsrate wird bestimmt durch V_{Max} und K_M :

$$V_{Max} = k_2 E_t \quad \text{abhängig von Enzymmenge}$$

$$\frac{V_{Max}}{E_t} = k_2 = k_{cat} \quad \text{katalytische Konstante (turnover number)}$$

Aus der katalytischen Konstante ($[k_{cat}] = s^{-1}$) ergibt sich die charakteristische Zeit $\tau = \frac{1}{k_{cat}}$ für einen Reaktionsschritt.

Beispiele:

	k_{cat}	τ
Carbonatdehydratase	$3.6 \cdot 10^{-7} s^{-1}$	$\approx 0.4 \mu s$
RuBisCO	$3 s^{-1}$	$\approx 0.3 s$

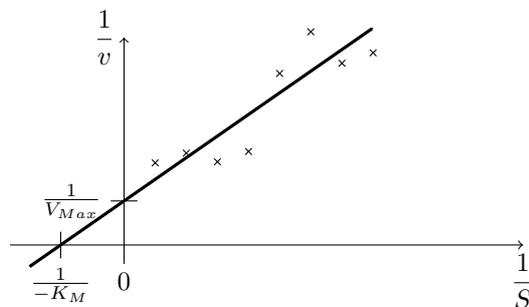
8.2.5 Experimentelle Bestimmung von V_{Max} und K_M

Zunächst wird die Gleichung der Michealis–Menten–Kinetik umgeformt:

$$v = \frac{V_{Max} S}{S + K_M}$$

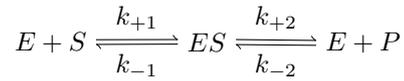
$$\frac{1}{v} = \frac{S + K_M}{V_{Max} S} = \frac{1}{V_{Max}} + \frac{K_M}{V_{Max}} \cdot \frac{1}{S}$$

Trägt man nun $\frac{1}{v}$ gegen $\frac{1}{S}$ auf, erhält man den LINEWEAVER–BURKE–Plot, von dem man V_{Max} und K_M von den Achsen ablesen kann:



8.3 Reversible Enzymreaktion

Das eigentliche Enzymmodell vernachlässigt die Rückreaktion der zweiten Teilreaktion. Ein vollständigeres Modell ist daher beschrieben durch:



Unter der QSS-Annahme gilt

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= k_{+1}E \cdot S - k_{-1}X + k_{-2}E \cdot P + k_{+2}X \\ &= k_{+1}(E_T - X) \cdot S - k_{-1}X + k_{-2}(E_T - X) \cdot P + k_{+2}X \\ &= E_T(k_{+1}S + k_{-2}P) + X(k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}) \\ &= 0 \\ X &= \frac{E_T(k_{+1}S + k_{-2}P)}{k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}} \end{aligned}$$

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ergibt sich damit als

$$\begin{aligned} v &= v(S, P) = k_{+2}X - k_{-2}E \cdot P \\ &= k_{+2}X - k_{-2}(E_T - X) \cdot P \\ E_T - X &= E_T \left(\frac{(k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}) - (k_{+1}S + k_{-2}P)}{k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}} \right) \\ &= E_T \left(\frac{-k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}} \right) \\ v(S, P) &= \frac{E_T(k_{+1}k_{+2}S - k_{-1}k_{-2}P)}{k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}} \end{aligned}$$

Im Gleichgewicht gilt

$$\begin{aligned} v &= 0 \\ k_{+1}k_{+2}S &= k_{-1}k_{-2}P \\ \frac{k_{+1}k_{+2}}{k_{-1}k_{-2}} &= \frac{P}{S} = K_{eq} = q \end{aligned}$$

Eine mögliche Umformung ist

$$\begin{aligned}
 v(S, P) &= \frac{E_T(k_{+1}k_{+2}S - k_{-1}k_{-2}P)}{k_{+1}S + k_{-2}P - k_{-1} + k_{+2}} \quad \Bigg| \cdot \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{-1} + k_{+2}} \\
 &= E_T \frac{\frac{k_{+1}k_{+2}}{k_{-1} + k_{+2}}S - \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_{-1} + k_{+2}}P}{1 + \frac{k_{+1}}{k_{-1} + k_{+2}}S + \frac{k_{-2}}{k_{-1} + k_{+2}}P} \\
 &= \frac{\frac{V_{Max}^+}{K_M^+}S - \frac{V_{Max}^-}{K_M^-}P}{1 + \frac{S}{K_M^+} + \frac{P}{K_M^-}}
 \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}
 V_{Max}^+ &= k_{+2}E_T \\
 V_{Max}^- &= k_{-1}E_T \\
 K_M^+ &= \frac{k_{+1}}{k_{-1} + k_{+2}} \\
 K_M^- &= \frac{k_{-2}}{k_{-1} + k_{+2}}
 \end{aligned}$$

Im Gleichgewicht ergibt sich damit

$$\frac{P}{S} = \frac{V_{Max}^+ \cdot K_M^-}{V_{Max}^- \cdot K_M^+} = K_{eq}$$

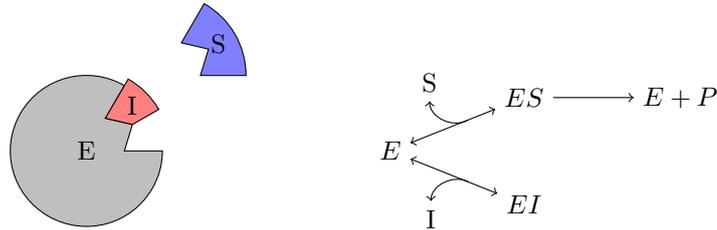
Dieses Modell ist bekannt als HALDANE-Reaktion (1925, nach John Scott Haldane).

Ein Resultat dieses Modells ist, dass nur drei Parameter dieser Gleichung frei wählbar sind. Die Vierte ergibt sich aus thermodynamischen Gesetzmäßigkeiten. Dies ist zum Beispiel relevant für das Verständnis der Evolution von Proteinen.

8.4 Inhibition

Es werden zwei grundsätzliche Typen von Inhibition unterschieden:

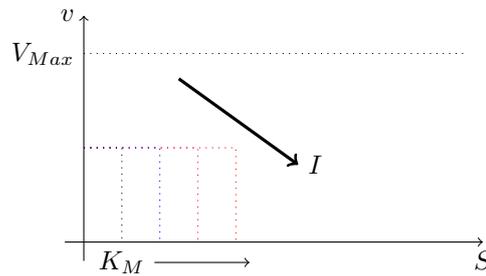
8.4.1 Kompetitive Inhibition



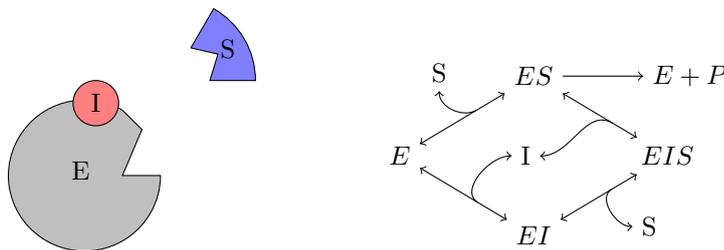
Die Reaktionsgeschwindigkeit ist gegeben durch

$$v = \frac{V_{Max} \cdot S}{S + K_M(1 + \frac{I}{K_I})}$$

Dementsprechend verändert sich die Kinetik folgendermaßen:



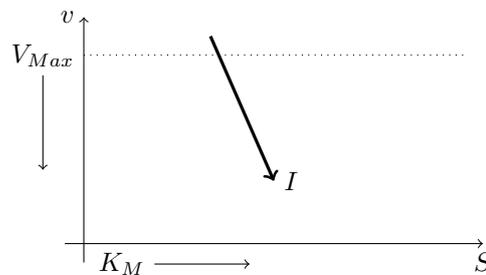
8.4.2 Nicht-kompetitive Inhibition



Die Reaktionsgeschwindigkeit ist gegeben durch

$$v = \frac{V_{Max}}{1 + \frac{I}{K_I}} \cdot \frac{S}{S + K_M}$$

Dementsprechend verändert sich die Kinetik folgendermaßen:



8.5 Elastizität

Elastizität beleuchtet die Frage, wie sich die Rate bei Änderung einer Metabolitkonzentration ändert.

$$\text{Elastizität} = \frac{\text{Relative Änderung von } v}{\text{Relative Änderung von } X}$$

Beispiel: Elastizität der Michealis–Menten–Kinetik

$$v = \frac{V_{Max} \cdot S}{S + K_M}$$

$$\epsilon_S \equiv \lim_{\Delta S \rightarrow 0} \frac{\frac{\Delta v}{v}}{\frac{\Delta S}{S}}$$

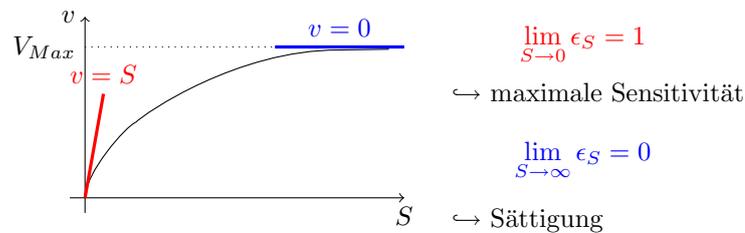
$$= \frac{S}{v} \lim_{\Delta S \rightarrow 0} \frac{\Delta v}{\Delta S}$$

$$= \frac{S}{v} \frac{\partial v}{\partial S}$$

$$\frac{\partial v}{\partial S} = \frac{V_{Max}}{S + K_M} - \frac{V_{Max} \cdot S}{(S + K_M)^2}$$

$$\epsilon_S = \frac{S}{v} \left(\frac{V_{Max}}{S + K_M} - \frac{V_{Max} \cdot S}{(S + K_M)^2} \right)$$

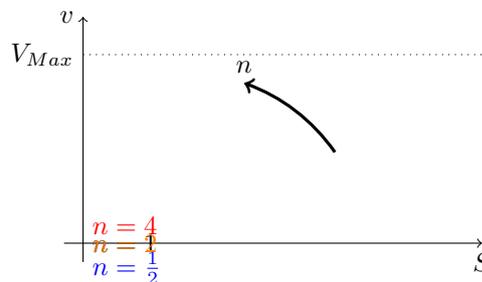
$$= \frac{K_M}{K_M + S}$$

**8.6 Hill–Kinetik**

Die Hill–Kinetik ist eine Verallgemeinerung der Michealis–Menten–Kinetik und kann experimentelle Daten oft besser beschreiben:

$$v = \frac{V_{Max} \cdot \left(\frac{S}{K_M}\right)^n}{1 + \left(\frac{S}{K_M}\right)^n}$$

n ist dabei der Hill–Koeffizient. Für $n = 1$ ergibt sich die Michealis–Menten–Kinetik.



Kapitel 9

Metabolische Netzwerke

9.1 Wiederholung

Die Geschwindigkeit einer Reaktion ist abhängig von den Konzentrationen der beteiligten Metabolite und der Werte ihrer entsprechenden Parameter:

$$v_i = v_i(S_1, \dots, S_n; p_1, \dots, p_m)$$

wobei i eine von $1, \dots, r$ Reaktionen bezeichnet. n und m sind die Anzahl der Metabolite und Parameter.

Die Elastizität ϵ_{ik} gibt an, wie stark sich eine Reaktionsgeschwindigkeit v_i durch die Veränderung einer Metabolitkonzentration S_k ändert. Die kann durch die unskalierte / absolute Änderung

$$\tilde{\epsilon}_{ik} = \frac{\partial v_i}{\partial S_k}$$

oder die normierte / relative Änderung

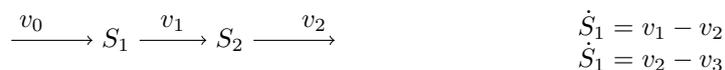
$$\epsilon_{ik} = \frac{S_k}{v_i} \cdot \frac{\partial v_i}{\partial S_k} = \frac{\partial \ln v_i}{\partial \ln S_k}$$

Analog dazu gibt die π -Elastizität die Robustheit gegenüber Parameteränderungen an:

$$\begin{aligned}\tilde{\pi}_{ik} &= \frac{\partial v_i}{\partial p_k} \\ \pi_{ik} &= \frac{\partial \ln v_i}{\partial \ln p_k}\end{aligned}$$

9.2 Stöchiometrische Matrix

Beispiel: Einfaches Reaktionssystem



kann dargestellt werden als

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}}_N \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix}$$

mit N als stöchiometrischer Matrix in $\mathbb{R}^{n \times r}$. Die entsprechende Bildungsregel lautet

$$\begin{aligned} n_{ij} < 0 & \quad \text{wenn } S_i \text{ in Reaktion } j \text{ verbraucht wird} \\ n_{ij} > 0 & \quad \text{wenn } S_i \text{ in Reaktion } j \text{ erzeugt wird} \end{aligned}$$

Der Wert von n_{ij} entspricht der Stöchiometrie der Reaktion (und wird typischerweise in \mathbb{Z} angegeben).

Im stationären Zustand ist

$$\begin{aligned} & v_1 = v_2 = v_3 \\ \Leftrightarrow & \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} = 0 \\ & N \cdot v = 0 \end{aligned}$$

Allgemeiner Fall

$$S = \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_n \end{pmatrix}, \quad v = \begin{pmatrix} v_1 \\ \vdots \\ v_r \end{pmatrix}$$

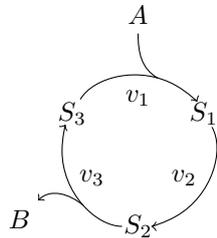
Im stationären Zustand gilt

$$\begin{aligned} 0 &= N \cdot v \\ &= N \cdot v(S, p) \end{aligned}$$

Damit erlaubt bereits die Kenntnis der Netzwerkstruktur N Aussagen über das Systemverhalten (den stationären Zustand).

Im Beispiel

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} &= 0 \\ \Leftrightarrow & v_1 - v_2 = 0 \\ & v_2 - v_3 = 0 \\ \Leftrightarrow & v_1 = v_2 = v_3 \end{aligned}$$

Beispiel: Zyklische Reaktion

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix}$$

Beobachtung:

$$S_1 + S_2 + S_3 = \text{konst}$$

$$\frac{d}{dt}(S_1 + S_2 + S_3) = 0$$

Dabei handelt es sich also um eine Erhaltungsgröße .
Dementsprechend ist

$$\begin{aligned} \dot{S}_1 + \dot{S}_2 + \dot{S}_3 &= (1 \quad 1 \quad 1) \cdot \begin{pmatrix} \dot{S}_1 \\ \dot{S}_2 \\ \dot{S}_3 \end{pmatrix} \\ &= (1 \quad 1 \quad 1) \cdot N \cdot v \\ &= 0 \\ \Leftrightarrow (1 \quad 1 \quad 1) \cdot N &= 0 \end{aligned}$$

Man erkennt also an der verschwindenden Spaltensumme von N , dass es sich um eine Erhaltungsgröße handelt.

Einschub: Kern einer Matrix

Der Kern x einer Matrix M mit $M : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ ist definiert mit

$$\{x \in \mathbb{R}^n : M \cdot x = 0\}$$

Der Kern einer Abbildung M bezeichnet man die Menge der Elemente, die durch M auf null abgebildet werden.

Der Kern von N gibt alle möglichen Flußverteilungen im System wieder, die einen stationären Zustand ermöglichen.

Der Kern der transponierten stöchiometrischen Matrix N^T mit

$$c \cdot N = 0 \quad \Leftrightarrow \quad N^T \cdot c^T = 0$$

gibt die Anzahl von Erhaltungsgrößen wieder.

9.3 Dimensionsformel

f ist eine lineare Abbildung mit $V \rightarrow W$. Dann ist

$$\underbrace{\dim \text{Image } f}_{\text{rang } f} + \underbrace{\dim \text{kern } f}_k = \underbrace{\dim V}_r$$

Im Fall der stöchiometrischen Matrix N ist das

$$N : \mathbb{R}^r \rightarrow \mathbb{R}^n$$

mit

$$\begin{aligned} \text{rang } N &= n - c \\ r &= n - c + k \\ k &= r + c - n \end{aligned}$$

wobei

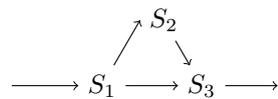
n Anzahl von Metaboliten: Maximaler Rang von N

r Anzahl von Reaktionen (in v)

c Anzahl unabhängiger Erhaltungsgrößen

k Anzahl (linear) unabhängiger Flüsse (bzw Flussvektoren /-verteilungen)

Beispiel



Kapitel 10

Metabolische Kontrollanalyse

Idee Untersucht werden sollen **globale** Änderungen (anstatt Lokaler wie bei der Elastizität) bei Veränderungen von Substratkonzentrationen S_i oder Parametern p_k .

Biologisch formuliert bedeutet das: Wie ändert sich der stationäre Zustand bei einer Störung?

10.1 Kontrollkoeffizienten

Die Änderung einer Enzymkonzentration

$$E_k \rightarrow E_k + \Delta E_k$$

resultiert in

Neuen Flüßen	$J_i \rightarrow J_i + \Delta J_i$
Neuen Konzentrationen	$S_j \rightarrow S_j + \Delta S_j$

Flusskontrollkoeffizient (normiert):

$$C_{ik}^J = \frac{\frac{\Delta J_i}{J_i}}{\frac{\Delta E_k}{E_k}} \quad \begin{array}{l} \leftarrow \text{Effekt} \\ \leftarrow \text{Ursache} \end{array}$$
$$\lim_{\Delta E_k \rightarrow 0} \frac{\frac{\Delta J_i}{J_i}}{\frac{\Delta E_k}{E_k}} = \frac{E_k}{J_i} \cdot \frac{\partial J_i}{\partial E_k}$$
$$= \frac{\partial \ln J_i}{\partial \ln E_k}$$

Konzentrationskontrollkoeffizient (normiert):

$$C_{jk}^S = \frac{\partial \ln S_j}{\partial \ln E_k}$$

10.1.1 Responsekoeffizient

$$C_{ik}^S = \frac{\partial \ln J_i}{\partial \ln p_k}$$

Der Responsekoeffizient kann für beliebige Parameter berechnet werden, z.B. K_M , V_{Max} , die Periode, charakteristische Zeit etc.

Bei maximaler Robustheit ist $R_{ik}^J \rightarrow 0$ (nach einem Übergangszustand).

10.2 Summationstheoreme (Einfache Version)

Die Stoffkonzentrationen S_i und -flüsse J_i seien anhängig von den Enzymkonzentrationen der Reaktionen:

$$\begin{aligned} S_i &= S_i(E_1, \dots, E_r) \\ J_i &= J_i(E_1, \dots, E_r) \end{aligned}$$

Es gilt

$$\begin{aligned} S_i(\lambda E_1, \dots, \lambda E_r) &= S_i(E_1, \dots, E_r) \\ J_i(\lambda E_1, \dots, \lambda E_r) &= \lambda J_i(E_1, \dots, E_r) \end{aligned}$$

Dabei sind S_i und J_i homogene Funktionen vom Grad 0 und 1. Für homogene Funktionen vom Grad n gilt allgemein

$$f(\lambda x_1, \dots, \lambda x_n) = \lambda^n f(x_1, \dots, x_n)$$

Dementsprechend ist für jedes λ

$$\frac{\partial S_i}{\partial \lambda} = \sum_j \frac{\partial S_i}{\partial (\lambda E_j)} \cdot \frac{\partial (\lambda E_j)}{\partial \lambda}$$

Für $\lambda = 1$ gilt

$$\begin{aligned} \sum_j E_j \cdot \frac{\partial S_i}{\partial E_j} &= 0 \\ \sum_j \frac{E_j}{S_i} \cdot \frac{\partial S_i}{\partial E_j} &= 0 \\ \Leftrightarrow \sum_j C_{ij}^S &= 0 \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} \sum_j \frac{\partial J_i}{\partial(\lambda E_j)} \cdot E_j &= J_i \\ \sum_j \frac{E_j}{J_i} \cdot \frac{\partial J_i}{\partial E_j} &= 1 \\ \Leftrightarrow \sum_j C_{iji}^J &= 1 \end{aligned}$$

10.3 Summationstheoreme (Allgemein)

Für den Rest dieses Abschnitts werden nicht-normierte Kontrollkoeffizienten (C) und Elastizitäten (ϵ, π) betrachtet. Der Bequemlichkeit halber wird hier die Tilde weggelassen.

Allgemein wird ein metabolisches Netzwerk beschrieben durch

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= N \cdot v \\ \text{mit } \left[\frac{dS_i}{dt} = \sum_j n_{ij} v_j \right] \\ S &= \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_n \end{pmatrix} \quad v = \begin{pmatrix} v_1 \\ \vdots \\ v_r \end{pmatrix} \quad p = \begin{pmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_m \end{pmatrix} \\ & \quad v = v(S, p) \end{aligned}$$

In Matrixdarstellung ist

$$\frac{\partial v}{\partial S} = \begin{pmatrix} \frac{\partial v_1}{\partial S_1} & \cdots & \frac{\partial v_1}{\partial S_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial v_r}{\partial S_1} & \cdots & \frac{\partial v_r}{\partial S_n} \end{pmatrix}$$

Dabei handelt es sich um eine $r \times n$ -Matrix.

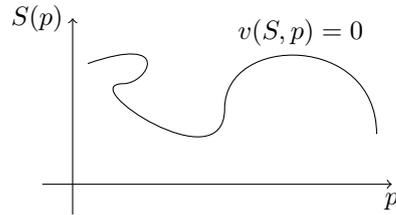
Im stationären Zustand ist

$$N \cdot v(S, p) = 0$$

wobei die (stationären) Stoffmengen S wiederum von den Parametern abhängig sind:

$$N \cdot v(S(p), p) = 0$$

Damit ergibt sich für jeden Parameter ein Raum, der das Verhalten eines Substats angibt:



Die 'Isokline' dieses Raumes ergibt sich mit

$$\frac{\partial}{\partial p} [N \cdot v(S(p), p)] = N \cdot \left[\frac{\partial v}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial p} + \frac{\partial v}{\partial p} \right] = 0$$

Hierbei beschreibt $\frac{\partial S}{\partial p}$ die Elastizitäten, also die steady-state Konzentrationen in Abhängigkeit von den Parametern.

Die Jacobi-Matrix ergibt sich als

$$M = \frac{\partial(N \cdot v)}{\partial S} = N \frac{\partial v}{\partial S}$$

N ist allerdings nur invertierbar für stationäre Zustände und für den Fall dass es keine Erhaltungsgrößen gibt (also wenn keine Zeilen von N linear abhängig sind), denn in diesem Fall hat die Matrix nicht mehr vollen Rang. Konkret bedeutet das auch, dass es mehr Reaktionen als Metabolite geben muss.

Dementsprechend ist

$$\begin{aligned} 0 &= M \frac{\partial S}{\partial p} + N \frac{\partial v}{\partial p} \\ \frac{\partial S}{\partial p} &= -M^{-1} \cdot N \frac{\partial v}{\partial p} \\ \frac{\partial S}{\partial p} &= - \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} \cdot N \frac{\partial v}{\partial p} \end{aligned}$$

Dieses Ergebnis verbindet eine globale Eigenschaft des Systems, den Responsekoeffizienten $\frac{\partial S}{\partial p}$, mit den lokalen Eigenschaften der Einzelreaktionen, nämlich den Elastizitäten $\epsilon = \frac{\partial v}{\partial S}$ und $\pi = \frac{\partial v}{\partial p}$.

Flüsse Im steady state werden Flüsse beschrieben durch

$$J = v(S(p), p)$$

Damit ergibt sich analog zu den Konzentrationen

$$\begin{aligned}
\frac{\partial J}{\partial p} &= \frac{\partial v}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial p} + \frac{\partial v}{\partial p} \\
&= \frac{\partial v}{\partial p} - \frac{\partial v}{\partial S} \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N \frac{\partial v}{\partial p} \\
&= \left[\mathbb{I} - \frac{\partial v}{\partial S} \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N \right] \frac{\partial v}{\partial p}
\end{aligned}$$

Damit ergeben sich auch hier globale Systemeigenschaften aus den Elastizitäten der Einzelreaktionen.

Kontrollkoeffizienten Die Kontrollkoeffizienten C ergeben sich aus

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S}{\partial p} &= \frac{\partial S}{\partial v} \cdot \frac{\partial v}{\partial p} = C^S \cdot \frac{\partial v}{\partial p} \\
\frac{\partial J}{\partial p} &= C^J \cdot \frac{\partial v}{\partial p}
\end{aligned}$$

Die Matrizen C^S und C^J hängen nur von den Systemeigenschaften des Netzwerks ab, und sind dementsprechend unabhängig von der Wahl und Perturbation der Parameter.

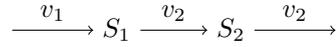
Im Falle der Änderung der Parameter um einen infinitesimalen Betrag δp (ein m -dimensionaler Vektor) gestört, gilt

$$\begin{aligned}
\delta S &= \frac{\partial S}{\partial p} \cdot \delta p = C^S \frac{\partial v}{\partial p} \delta p \\
\delta J &= \frac{\partial J}{\partial p} \cdot \delta p = C^J \frac{\partial v}{\partial p} \delta p \\
\delta v &= \frac{\partial v}{\partial p} \cdot \delta p
\end{aligned}$$

Dementsprechend gilt für die Kontrollkoeffizienten:

$$\begin{aligned}
C^S &= - \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N \\
C^J &= \mathbb{I} - \frac{\partial v}{\partial S} \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N
\end{aligned}$$

Die Elemente dieser Matrizen quantifizieren den Effekt von Störungen in den Reaktionsraten auf die stationären Flüsse (C^S) und Konzentrationen (C^J)

Einfaches Beispiel

$$\begin{pmatrix} \delta S_1 \\ \delta S_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11}^S & C_{12}^S & C_{13}^S \\ C_{21}^S & C_{22}^S & C_{23}^S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta v_1 \\ \delta v_2 \\ \delta v_3 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \delta J_1 \\ \delta J_2 \\ \delta J_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11}^J & & \\ & \ddots & \\ & & C_{33}^J \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta v_1 \\ \delta v_2 \\ \delta v_3 \end{pmatrix}$$

Werden Störungen δp so gewählt, dass $\frac{\partial v}{\partial p}$ nicht singular ist, gilt

$$C^S = \frac{\partial S}{\partial p} \left(\frac{\partial v}{\partial p} \right)^{-1}$$

$$C^J = \frac{\partial J}{\partial p} \left(\frac{\partial v}{\partial p} \right)^{-1}$$

$\frac{\partial S}{\partial p}$ und $\frac{\partial J}{\partial p}$ sind die Matrizen der nicht-normierten Kontrollkoeffizienten. Der Vorteil dieses Berechnungsweges ist, dass sie allgemeiner ist als die ursprüngliche Definition. Dadurch ist insbesondere eine freiere Parameterwahl gegeben.

10.3.1 Responsekoeffizient

Der Responsekoeffizient beschreibt die Änderung eines Flusses oder einer Konzentration aufgrund einer Störung eines beliebigen Parameters:

$$\begin{aligned} R_{ij}^S &= \frac{\partial S_i}{\partial p_k} \\ &= \sum_j \frac{\partial S_i}{\partial v_j} \frac{\partial v_j}{\partial p_k} \\ &= \sum_j C_{ij}^S \frac{\partial v_j}{\partial p_k} \\ R^S &= C^S \pi \end{aligned}$$

analog dazu ist

$$\begin{aligned}
R_{ij}^J &= \frac{\partial J_i}{\partial p_k} \\
&= \sum_j C_{ij}^J \frac{\partial v_j}{\partial p_k} \\
R^J &= C^J \pi
\end{aligned}$$

10.4 Summations- und Konnektivitätstheorem

Aus der Definition des Konzentrationskontrollkoeffizienten C^S ergibt sich das erste Summationstheorem

$$\begin{aligned}
C^S &= - \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N && \left| \cdot J \right. \\
C^S J &= 0 && \text{mit } N \cdot J = 0 \\
\Leftrightarrow \sum_k C_{ik}^S J_k &= 0
\end{aligned}$$

sowie das erste Konnektivitätstheorem

$$\begin{aligned}
C^S \frac{\partial v}{\partial S} &= - \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} && \text{mit } N \cdot \frac{\partial v}{\partial S} = -\mathbb{I} \\
\Leftrightarrow \sum_j C_{ij}^S \epsilon_{jk} &= -\delta_{ik}
\end{aligned}$$

wobei δ_{ik} die Kronecker-Funktion beschreibt.

Das zweite Summationstheorem ergibt sich aus

$$\begin{aligned}
C^J &= \mathbb{I} - \frac{\partial v}{\partial S} \left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N && \left| \cdot J \right. \\
C^J \cdot J &= J \\
\Leftrightarrow \sum_k C_{ij}^J J_k &= J_i
\end{aligned}$$

Analog zum Ersten ist das zweite Konnektivitätstheorem

$$\begin{aligned}
C^J \frac{\partial v}{\partial S} &= \frac{\partial v}{\partial S} - \frac{\partial v}{\partial S} \underbrace{\left(N \frac{\partial v}{\partial S} \right)^{-1} N}_{\mathbb{I}} \frac{\partial v}{\partial S} \\
&= 0 \\
\Leftrightarrow \sum_j C_{ij}^J \epsilon_{jk} &= 0
\end{aligned}$$

10.5 Normierte Koeffizienten

Ab hier wird wieder die ursprüngliche Notation übernommen, so dass $C_{ik}^{S/J}$ normierte Koeffizienten beschreibt und $\tilde{C}_{ik}^{S/J}$ Unnormierte, mit

$$\begin{aligned} \tilde{C}_{ik}^S &= \frac{\partial S_i}{\partial v_k} & C_{ik}^S &= \frac{\partial \ln S_i}{\partial \ln v_k} = \frac{v_k}{S_i} \tilde{C}_{ik}^S \\ \tilde{C}_{ik}^J &= \frac{\partial J_i}{\partial v_k} & C_{ik}^J &= \frac{\partial \ln J_i}{\partial \ln v_k} = \frac{v_k}{J_i} \tilde{C}_{ik}^J \end{aligned}$$

Damit ergeben sich im steady state die Summationstheoreme

$$\begin{aligned} \tilde{C}^S \cdot J &= 0 \\ \sum_j \frac{\partial S_i}{\partial v_j} &= 0 & \Big| \cdot S_i \\ \sum_j \frac{v_j}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial v_j} &= \sum_j C_{ij}^S = 0 \tilde{C}^J \cdot J & = J \\ \sum_k \frac{\partial J_i}{\partial v_k} \cdot J_k &= J_i & \Big| \cdot J_i \\ \sum_k \frac{v_k}{J_i} \frac{\partial J_i}{\partial v_k} &= \sum_k C_{ij}^J = 1 \end{aligned}$$

ebenso wie die Konnektivitätstheoreme mit

$$\begin{aligned} \sum_j \tilde{C}_{ij}^S \tilde{\epsilon}_{jk} &= -\delta_{ik} \\ \sum_j \frac{S_i}{v_j} C_{ij}^S \frac{v_j}{S_k} \epsilon_{jk} &= -\delta_{ik} \\ \sum_j C_{ij}^S \epsilon_{jk} &= -\delta_{ik} \\ \sum_j \tilde{C}_{ij}^J \tilde{\epsilon}_{jk} &= 0 \\ \sum_j \frac{J_i}{v_j} C_{ij}^J \frac{v_j}{S_k} \epsilon_{jk} &= 0 \\ \sum_j C_{ij}^J \epsilon_{jk} &= 0 \end{aligned}$$

Kapitel 11

Neuronale Dynamik

11.1 Einleitung

Systembiologie untersucht **Systeme**: Funktionelle Gesamtheiten aus (verschiedenen) Einzelementen.

Genauer gesagt erstrebt Systembiologie das Verständnis von (biologischen) Systemen durch die Reduktion biologischer Prozesse auf bekannte Prinzipien, so wie physikalische Systeme. Ein besonders gutes Beschreibungsmodell ist dabei die *Thermodynamik*.

Thermodynamik

Thermodynamik ist eine phänomenologische, das heißt beschreibende und nicht erklärende Theorie und hatte ihre Blütezeit im 19. Jahrhundert. Ihre größten Anhänger sind HERMANN VON HELMHOLTZ, LUDWIG BOLTZMANN und RUDOLF CLAUSIUS. Der eigentliche Gegenstand der Thermodynamik ist die Auswirkung von Wärme auf Systeme.

Ihre vier Hauptsätze sind:

0 \exists Temperatur

Es gibt Temperatur

1 $dE = \partial A + \partial W$

Energieerhaltungssatz: Energie kann weder erzeugt noch vernichtet werden

2 $S = \frac{\Delta W}{\Delta T}$

Wärme kann nicht vollständig in Arbeit umgesetzt werden, ein Teil geht als Wärme verloren

3 Der absolute Nullpunkt $T = 0K$ kann nicht erreicht werden

Arten von Systemen

Für **isolierte Systeme** gilt

$$dE = 0$$

Für **geschlossene Systeme** gilt

$$dE = \partial A + \partial W$$

Dieser Fall wird im Allgemeinen für Systeme im Gleichgewicht angenommen

Für **offene Systeme** gilt

$$dE = \partial A + \partial W + \partial E_{chem} + \partial \text{Störung}$$

Dieser Fall beschreibt typische biologische Systeme.

Biologische Systeme sind geordnet, wofür sie unweigerlich Entropie vernichtet haben müssen. Zudem entstehen sie durch Selbstorganisation, was bedeutet dass sie eine synergetische / emergente Komponente beinhalten. Das wird beschrieben durch

$$dS < 0$$

Wachstum kostet Energie, was impliziert dass für Selbstorganisation ein Ungleichgewicht herrschen muss (biologische Systeme sind also nicht geschlossen).

Illustration Tiere (z.B. Kühe) verzehren langkettige Biopolymere (Fette, Polysaccharide, Nukleinsäuren, Proteine) und scheiden Kurzkettige aus. Die *Entropiebilanz* ist

$$dS = dS_{\text{langkettig}} - dS_{\text{kurzkettig}} < 0$$

das bedeutet, es wird Entropie exportiert. Entropieexport geschieht durch

- Abgabe von Wärme
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Stoffumwandlung im Innern

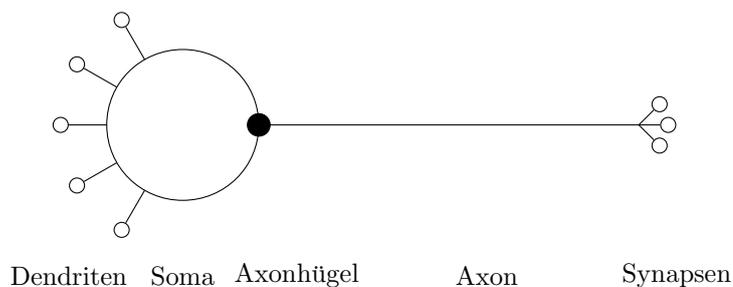
Biologie findet im Ungleichgewicht statt

Das nötige Ungleichgewicht wird aufrecht erhalten durch den Aufbau von Gradienten über Membranen. Solche Gradienten führen zu Ungleichgewichtsdynamiken.

11.2 Anregbare Dynamik

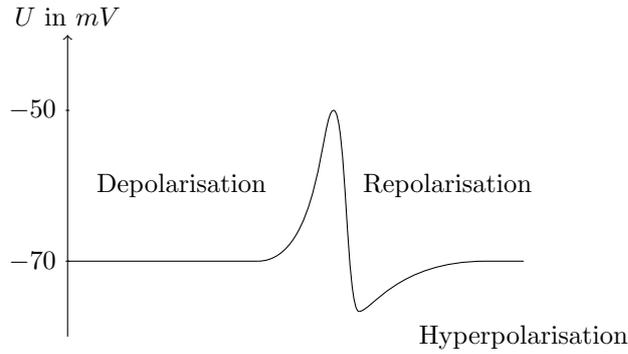
Anregbare Dynamik beschreibt im Wesentlichen die Dynamik verknüpfter Neuronen; viele Sachverhalte bezüglich Membranpotential treffen jedoch auf alle lebendigen Körperzellen zu.

Schematischer Aufbau eines Neurons:



Ein Mensch besitzt rund 10^9 Neurone und 10^{14} Verbindungen.

Aktionspotential entsteht durch Umverteilung von dissoziierten Ionen an der Neuronenmembran. Die generelle Form eines Aktionspotential ist folgende:



11.2.1 Transmembranspannung

Ionenverteilung

Ionenspezies	C_{in} in mM	C_{ex} in mM
Na^+	10	150
K^+	150	4
Cl^-	5	120
Ca^{2+}	10	0.05

Die aufgeführte Ionenverteilung ist charakteristisch für den Ruhezustand der neuronalen Membran. Sie ist ein Gleichgewichtszustand aus aktivem Transport und passivem Flux über Leck- (*leakage*) Kanäle.

Die **Nernst-Gleichung** beschreibt die Membranspannung für einzelne Ionenspezies:

$$T = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{ex}}{C_{in}}$$

Dabei ist R die Gaskonstante, T die Temperatur, z die Valenz der Ionenspezies (diese ist für Cl^- negativ, daher sind später Nenner und Zähler "vertauscht") und F ist die Faraday-Konstante.

11.2.2 Goldman-Hodgkin-Katz Modell

Dieses wurde 1952 von DAVID GOLDMANN, ALAN HODGKIN und BERNARD KATZ entwickelt und beschreibt die Transmembranspannung in Abhängigkeit aller wesentlichen beteiligten Ionenspezies:

$$T = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_{ex} + P_{Na}[Na^+]_{ex} + P_{Cl}[Cl^+]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^+]_{ex}}$$

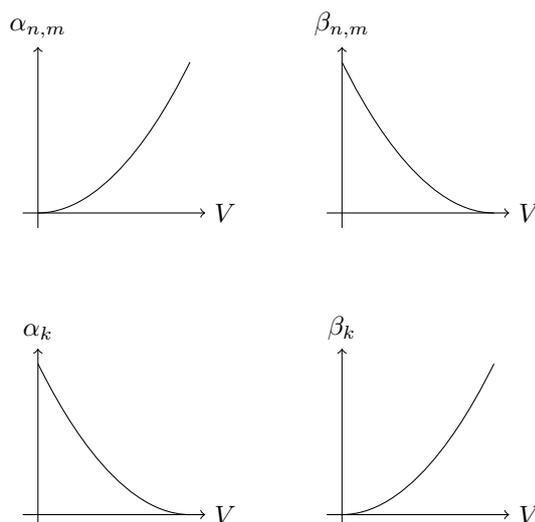
Die Dynamik des Membranpotentials dV kann durch die Ströme J der (Kat)ionen, Leckströme J_L und externe Ströme J_{ext} sowie die Membrankapazität C beschrieben werden:

$$\begin{aligned} -C \frac{dV}{dt} &= J_K + J_{Na} + J_L + J_{ext} \\ J_K &= \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \\ J_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 k (V - E_{Na}) \end{aligned}$$

Dabei ist \bar{g} die Leitfähigkeit, $(V - E)$ ist die Differenz aus Membran- und Gleichgewichtspotential und m , n und k sind Botenteilchen. Verallgemeinert wird deren Dynamik beschrieben durch

$$\begin{aligned} b &\in \{n, m, k\} \\ \frac{db}{dt} &= \alpha_b V (1 - b) - \beta_b V b \end{aligned}$$

Dabei wirken n und m als Aktivatoren und k als Inhibitor:



Problematisch bei diesem Modell ist, dass vier gekoppelte DGL zu lösen sind. Die Parameter dafür zu fitten ist schwer.

11.2.3 FitzHugh–Nagumo Modell

Dieses Modell wurde 1962 von RICHARD FITZHUGH und J. NAGUMO entwickelt. Es beschreibt ein vereinfachtes Modell neuronaler Dynamik.

Konkret beschreibt es lediglich zwei Variablen: Eine *spike*-Variable x und eine *recovery*-Variable y :

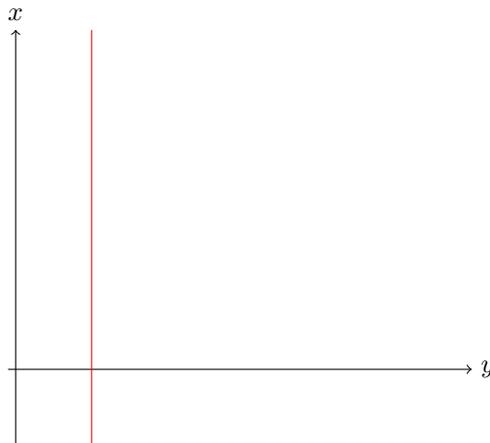
$$\begin{aligned} \epsilon \dot{x} &= x - \frac{x^3}{3} - y \\ \dot{y} &= a + x \end{aligned}$$

ϵ ist dabei die Membrankapazität und dient der Separierung der Zeitskalen beider Prozesse. Der Vorteil dieses Modells ist, dass es nur zwei Dynamiken beschreibt.

Der stationäre Zustand dieses Systems ist

$$\begin{aligned} \dot{x} = 0 & \quad \Rightarrow & \quad y_s = x_s - \frac{x_s^3}{3} \\ \dot{y} = 0 & \quad \Rightarrow & \quad x_s = -a \end{aligned}$$

Dementsprechend sieht der Phasenraum aus wie folgt:



Die Stabilität des Systems lässt sich einfach untersuchen durch

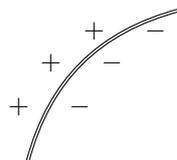
$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}$$

$$\det(J - \lambda I) = 0$$

Daraus ergibt sich, dass das System stabil ist für $|a| > 1$ und instabil für $|a| < 1$.

11.3 Mechanistischer Ansatz

Grundvoraussetzung neuronaler Dynamik ist die zelluläre Membran mit einer niedrigen Leitfähigkeit. Im Falle einer Spannungsdifferenz führt diese zum Aufbau eines elektrischen Feldes, analog zum Plattenkondensator:



C_m sei die Membrankapazität pro Fläche:

$$C_m = \frac{q}{V}$$

wobei q die Ladungsdichte und V die Spannung ist. Die Membrankapazität gibt an, welche Spannung notwendig ist, um eine bestimmte Menge Ladung zu speichern.

Die Membran ist permeabel für kleine Ionen wie K^+ , Na^+ , Ca^{2+} und Cl^- . Dieser Fluss über die Membran erzeugt einen elektrischen Strom I_{ion} mit einem Ladungsverlauf

$$\begin{aligned} \frac{dq}{dt} &= -I_{ion} \\ C_m \cdot V &= q \\ \Leftrightarrow C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} &= 0 \end{aligned}$$

ANDREW HUXLEY, ALAN HODGKIN und BERNARD KATZ konnten 1962 zeigen, dass sich der Ionenstrom aus den Strömen einzelner Ionenspezies zusammensetzt:

$$I_{ion} = \sum_{\text{Ionen } i} I_i$$

Damit konnten sie 1962 erstmals die Entstehung von Aktionspotentialen erklären und erhielten dafür den Nobelpreis für Medizin. Das entsprechende mathematische Modell beruht auf folgenden Grundannahmen:

1. Ionenströme gehorchen dem Ohmschen Gesetz (mit Leitfähigkeit g_i)
2. Die treibende Kraft ist die Potentialdifferenz zwischen dem Ruhepotential und dem Gleichgewichtspotential (nach Nernst)

$$I_i \equiv g_i(V - V_i)$$

Das Gleichgewichtspotential V_i kann aus den Ionenkonzentrationen innen und außen berechnet werden:

$$V_i \equiv -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_i(ext)}{C_i(int)}$$

so dass sich ergibt:

$$C_m \frac{dV}{dt} + \sum_i g_i(V - V_i) = 0$$

Das Problem hierbei ist, dass g_i nicht konstant ist: Die Leitfähigkeit für einzelne Ionenspezies ändert sich mit dem Öffnungszustand von Ionenkanälen, die damals noch nicht bekannt waren und erst durch *voltage clamp*-Experimente entdeckt und charakterisiert worden.

Eine Lösung für dieses Problem ist, dass die Ionenströme als Funktion der Membranspannung gemessen werden können:

$$I_i = g_i(V)$$

Dementsprechend können die Leitfähigkeiten als Funktion von *gating*-Variablen ausgedrückt werden:

$$g_i = \tilde{g}_i \sigma_i(W_1, \dots, W_n)$$

dabei ist \tilde{g}_i die maximale Leitfähigkeit und σ_i eine Funktion mit Wertebereich von 0 bis 1.

Im steady state nehmen die gating-Variablen einen Wert $W_{j,\infty}$ an. Die Relaxation erfolgt mit

$$\frac{dW_j}{dt} = \Phi \frac{W_{j,\infty}(V) - W_j}{\tau_j(V)}$$

wobei Φ ein Temperaturabhängiger Vorfaktor ist.

11.3.1 Morris–Lecar Modell

Dieses Modell ist im Wesentlichen eine Vereinfachung des vorher beschriebenen Modells mittels der Quasi-steady-state Annahme. Dabei liegen die schnellen gating-Variablen im Gleichgewicht vor.

Konkret werden drei Ionenströme betrachtet: K^+ , Ca^{2+} und der *leak*-Strom (Cl^-). Allerdings gibt es nur zwei dynamische Variablen: Das Membranpotential V und die gating Variable w für den K^+ -Strom:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{dt} &= -g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}) \\ &\quad - g_K w(V - V_K) \\ &\quad - g_L(V - V_L) \\ \frac{dw}{dt} &= \Phi \frac{W_\infty(V) - w}{\tau(w)} \end{aligned}$$

Der Fit an experimentelle Daten geschieht durch

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \frac{V - V_1}{V_2} \right] \\ w_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \frac{V - V_3}{V_4} \right] \\ \tau(V) &= \frac{1}{\cosh \frac{V - V_3}{2V_4}} \end{aligned}$$

Geeignete Parameterwerte sind

Variable	Wert
V_1	-1.2 mV
V_2	18 mV
V_3	2 mV
V_4	30 mV
V_K	-84 mV
V_L	-60 mV
V_{Ca}	120 mV
g_K	8 mS · cm ⁻²
g_L	2 mS · cm ⁻²
g_{Ca}	4.4 mS · cm ⁻²
C_m	20 μF · cm ⁻²
Φ	0.04

11.3.2 Analytische Betrachtung

Der stationäre Zustand ist

$$\begin{aligned}\frac{dw}{dt} = 0 &\quad \Rightarrow \quad w = w(V) \\ \frac{dv}{dt} = 0 &\quad \Rightarrow \quad w = -\frac{g_{Ca}}{g_k} m_\infty(V) \frac{V - V_{Ca}}{V - V_K} - \frac{g_L}{g_K} \frac{V - V_L}{V - V_K}\end{aligned}$$

Zu einem *Aktionspotential* kommt es bei ausreichend großem depolarisierenden Puls. In diesem Fall werden die Ca^{2+} -Kanäle geöffnet, die eigene Leitfähigkeit ($m_\infty(V)$) steigt an und es kommt zu positiver Rückkopplung durch weitere sich öffnende Ca^{2+} -Kanäle. Mit gewisser Zeitverzögerung erhöht sich die K^+ -Leitfähigkeit, so dass der entstehende Strom die Membran zurück in den Ausgangszustand bringt.

Synaptischer Stimulus

Ein externer Stimulus durch eine Elektrode oder Synapse lässt sich durch einen zusätzlichen Term in den Gleichungen modellieren:

$$\begin{aligned}C_m \frac{dV}{dt} = & -g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}) \\ & -g_K w(V - V_K) \\ & -g_L(V - V_L) \\ & + I(t)\end{aligned}$$

$I(t)$ beschreibt dabei einen kurzen Strompuls so wie ein Aktionspotential.

Dabei verschiebt sich die Nullkline

$$\frac{dw}{dt} = \Phi \frac{w_\infty(V) - w}{\tau(V)}$$

nicht, doch die Nullkline von $\frac{dv}{dt}$ verschiebt sich um

$$\frac{I_0}{g_k(V - V_K)}$$

nach oben. Dabei verändert sich die Anzahl stationärer Zustände von eins (I_0 klein) über drei (I_0 mittel) bis erneut zu drei (I_0 groß).

Stabilität

$$\begin{aligned}0 &= |\lambda \mathbb{I} - J(\bar{v}, \bar{w})| \\ &= \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) \\ a &= -\frac{\partial I_{ion}(V, m)}{\partial V} \\ b &= -\frac{\partial I_{ion}(V, m)}{\partial w} \\ c &= \frac{\Phi}{\tau(V)} \frac{dI_{ion}(V, m)}{dV} \\ d &= \frac{\Phi}{\tau(V)}\end{aligned}$$

Für \bar{V} und \bar{w} kann kein geschlossener Ausdruck gefunden werden, aber impliziert ist \bar{V} definiert durch

$$I_{ion}(\bar{V}, w_{\infty}(\bar{V})) = I_0$$