

Institut für Mathematik  
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät  
Universität Potsdam

# Konvergenzanalyse der Quasi-Steady-State Approximation im Rahmen der Theorie singulär gestörter Differentialgleichungen

Bachelorarbeit

eingereicht am 15. April 2014

von

Florian Hildebrandt  
Matrikel-Nummer 754498

**Erstgutachter** Prof. Dr. Wilhelm Huisinga  
Universität Potsdam

**Zweitgutachter** Prof. Dr. Carsten Hartmann  
Freie Universität Berlin



## Zusammenfassung

Die Quasi-Steady-State Approximation ist eine Methode zur Dimensionsreduktion in dynamischen Systemen. Sie wird vor allem für gewöhnliche Differentialgleichungen, die chemische Reaktionssysteme beschreiben, verwendet. Trotz allgegenwärtiger Anwendung der Quasi-Steady-State Approximation existiert eine theoretische Analyse des Approximationsfehlers nur für den Spezialfall der Enzym-Substrat-Kinetik. In dieser Arbeit wird eine theoretische Rechtfertigung für die Quasi-Steady-State Approximation mit Hilfe eines Mehrskalenansatzes basierend auf der Theorie singular gestörter Differentialgleichungen dargestellt. Als theoretische Grundlage wurde dazu Kapitel 15 des Buches *Multiscale Methods* von Pavliotis und Stuart verwendet. Mit Hilfe dieser Theorie werden anschließend für Differentialgleichungen, die chemische Reaktionssysteme beschreiben, Kriterien für die Anwendbarkeit der Quasi-Steady-State Approximation entwickelt. Dazu erweist sich eine Transformation der Gleichungen, die Skalierung, als hilfreich. Die Idee zu dieser Transformation ist dem Artikel *The Quasi-Steady-State Assumption: A Case Study in Perturbation* von Segel und Slemrod entnommen. Abschließend wird das wohl bekannteste Beispiel für die Quasi-Steady-State Approximation, die Michaelis-Menten Approximation, behandelt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Die Quasi-Steady-State Approximation</b>	<b>5</b>
2.1	Heuristische Herleitung . . . . .	6
2.2	Transformation einer gegebenen Gleichung . . . . .	7
2.3	Konvergenzanalyse der Quasi-Steady-State Approximation . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Anwendung der Quasi-Steady-State Approximation auf Differentialgleichungen aus der Reaktionskinetik</b>	<b>16</b>
3.1	Deterministisches Modell der Reaktionskinetik . . . . .	16
3.2	Quasi-Steady-State Approximation für Differentialgleichungen aus der Reaktionskinetik . . . . .	17
3.2.1	Skalierung . . . . .	17
3.2.2	Quasi-Steady-State Approximation . . . . .	21
3.3	Enzymkinetik und die Michaelis-Menten Approximation . . . . .	24
3.3.1	Totale Quasi-Steady-State Approximation . . . . .	31
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Diskussion</b>	<b>35</b>
	<b>Literatur</b>	<b>37</b>

# 1 Einleitung

Eine wichtige Technik zur Dimensionsreduktion in dynamischen Systemen ist die Quasi-Steady-State Approximation. Sie findet in vielen Bereichen, besonders jedoch in der mathematischen Beschreibung chemischer Reaktionssysteme, eine Anwendung. Neben der Vereinfachung der Analyse und Lösung des Systems durch die Dimensionsreduktion, ist ein entscheidender Nutzen die häufig folgende Verringerung der Anzahl an Modellparametern. Das ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn Parameter unbekannt und experimentell schwer zu bestimmen sind. Des Weiteren können durch die Modellreduktion unter Umständen Einsichten in die Natur des beschriebenen Vorgangs gewonnen werden, die in der Komplexität des detaillierten Modells verdeckt blieben. Das bekannteste Beispiel für die Quasi-Steady-State Approximation ist die Michaelis-Menten Approximation. In ihrem 1913 veröffentlichten Artikel [MM13] schlugen Michaelis und Menten ein Modell zur Beschreibung einer Enzym-Substrat Reaktion vor, das die experimentelle Beobachtung einer maximalen Reaktionsgeschwindigkeit bei hohen Substratkonzentrationen richtig widerspiegelte. Aus heutiger Sicht kann dieses Modell durch Anwendung der Quasi-Steady-State Approximation abgeleitet werden. Häufig werden Varianten der Michaelis-Menten Approximation verwendet, ohne dass eine allgemeine theoretische Rechtfertigung dafür besteht. Das Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe der Theorie singular gestörter Differentialgleichungen die Quasi-Steady-State Approximation für allgemeine Reaktionssysteme zu rechtfertigen sowie Kriterien für deren Gültigkeit anzugeben. Zunächst wird eine Theorie vorgestellt, die im Wesentlichen auf [PS08, Theorem 15.2] beruht. Anschließend wird gezeigt, wie man mit dieser Theorie Systeme aus der Reaktionskinetik behandeln kann. Schließlich wird die Michaelis-Menten Approximation auf die vorgestellte Weise untersucht und das Ergebnis der Analyse mit dem von Segel und Slemrod verglichen, die in [SS89] eine Analyse dieses Spezialfalls der Quasi-Steady-State Approximation durchführten.

## 2 Die Quasi-Steady-State Approximation

In vielen dynamischen Systemen läuft ein Teil der Dynamik wesentlich schneller ab als der übrige Teil der Dynamik. Man sagt in diesem Fall, dass das System eine langsame und eine schnelle Zeitskala hat. Eine solche Zeitskalentrennung erlaubt es unter Umständen, die Dynamik dahingehend zu vereinfachen, dass die schnelle Dynamik nur noch „implizit“ berücksichtigt werden muss. Dieses Konzept soll zunächst auf heuristische Weise erläutert werden.

## 2.1 Heuristische Herleitung

Wir gehen analog zu [PS08, S. 127 f.] vor. Betrachtet werden Differentialgleichungen der Form

$$\frac{d}{dt}x = f(x, y) \quad (1a)$$

$$\frac{d}{dt}y = \frac{1}{\varepsilon}g(x, y) \quad (1b)$$

mit  $0 < \varepsilon \ll 1$ ,  $x \in \mathbb{R}^k$ ,  $y \in \mathbb{R}^l$ . Die Funktionen  $f$  und  $g$  seien geeignet gewählt (im nächsten Abschnitt werden die Annahmen an  $f$  und  $g$  konkretisiert). Sei  $\varphi_x^t(y_0)$  die Lösung von Gleichung (1b) für ein festgehaltenes  $x$  und  $\varepsilon = 1$ , das heißt

$$\frac{d}{dt}\varphi_x^t(y_0) = g(x, \varphi_x^t(y_0)), \quad \varphi_x^0(y_0) = y_0.$$

Wir nehmen an, dass sich die Gleichung  $g(x, y) = 0$  eindeutig zu  $y = q(x)$  auflösen lässt, das heißt es existiere eine Funktion  $q : \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^l$  und

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

gelte genau für

$$y = q(x).$$

Der Wert  $q(x)$  ist damit ein Fixpunkt (Steady-State Value) von Gleichung (1b), aber im allgemeinen kein Fixpunkt des vollen Systems. Wir bezeichnen daher  $q(x)$  als den Quasi-Steady-State Wert von  $y$  für gegebenes  $x$ . Wir nehmen an, dass für die Gleichung

$$\frac{d}{dt}y = g(x, y)$$

mit festem  $x$  der Fixpunkt  $y = q(x)$  global attraktiv ist, das heißt

$$\varphi_x^t(y_0) \longrightarrow q(x) \text{ für } t \rightarrow \infty,$$

unabhängig von  $y_0$ , wobei die Konvergenz gleichmäßig in  $x$  erfolge. Die Funktion  $\varphi_x^{t/\varepsilon}(y_0)$  löst die Gleichung

$$\frac{d}{dt}y = \frac{1}{\varepsilon}g(x, y), \quad y(0) = y_0$$

für ein festes  $x$ . Für Zeiten  $t$ , die groß gegenüber  $\varepsilon$  sind, machen wir nun die Approximation

$$\varphi_x^{t/\varepsilon}(y_0) \approx q(x).$$

Die Idee der Quasi-Steady-State Approximation ist die folgende: Betrachten wir wieder das volle System an Differentialgleichungen, so gehen wir davon aus, dass selbst wenn wir  $x$  nicht festhalten,

$$y(t) \approx q(x(t))$$

für  $t$  groß gegenüber  $\varepsilon$  eine gute Näherung bleibt. Das heißt  $y(t)$  lässt sich nach kurzer Zeit als Funktion von  $x(t)$  ausdrücken. Dies führt auf die Quasi-Steady-State Approximation

$$x \approx x_{\text{red}},$$

wobei  $x_{\text{red}}$  die Lösung der reduzierten Gleichung

$$\frac{d}{dt}x_{\text{red}} = f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}})), \quad x_{\text{red}}(0) = x_0$$

ist. Dabei lässt sich die Wahl der Anfangsbedingung  $x_{\text{red}}(0) = x_0$  durch die Näherung

$$x(t) \approx x_0$$

für Zeiten  $t$ , die klein gegenüber 1 sind, rechtfertigen.

## 2.2 Transformation einer gegebenen Gleichung

In diesem Abschnitt wird die Frage beantwortet, welche Bedingungen an eine Funktion  $g$  gestellt werden müssen, um die Existenz einer Funktion  $q$  mit den im vorigen Abschnitt erwähnten Eigenschaften sicherstellen zu können. Weiterhin wird beschrieben, wie eine gegebene Differentialgleichung  $\frac{d}{dt}Z = F(Z)$  unter gewissen Voraussetzungen auf eine Gleichung der Form (1) gebracht werden kann.

Gegeben sei die autonome Differentialgleichung

$$\frac{d}{dt}Z = F(Z), \quad Z(0) = Z_0. \quad (2)$$

Dabei sei die Funktion  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  auf ganz  $\mathbb{R}^n$  stetig differenzierbar. Damit ist  $F$  weiterhin lokal Lipschitz. Ist  $M \subseteq \mathbb{R}^n$  ein Kompaktum, so ist die Einschränkung von  $F$  auf  $M$  global Lipschitz. Für  $Z_0 \in M \setminus \partial M$  existieren also ein  $\delta > 0$  und eine eindeutig bestimmte Lösung  $Z : [0, \delta) \rightarrow M$  für (2) (siehe [PW10, Kapitel 2]). Wir betrachten die Differentialgleichung auf einem quaderförmigen Kompaktum

$$M = [a_1, b_1] \times \cdots \times [a_n, b_n]$$

mit  $a_i, b_i \in \mathbb{R}$ ,  $a_i < b_i$  für  $i = 1, \dots, n$ .

Um die Quasi-Steady-State Approximation auf diese Differentialgleichung anwenden zu können, gehen wir im Folgenden davon aus, dass Funktionen  $f_0 : M \rightarrow \mathbb{R}^k$  und  $g_0 : M \rightarrow \mathbb{R}^{n-k}$  existieren, so dass sich Gleichung (2) mit  $Z = (X, Y)$  schreiben lässt als

$$\frac{d}{dt}X = f_0(X, Y), \quad X(0) = X_0 \quad (3a)$$

$$\frac{d}{dt}Y = g_0(X, Y), \quad Y(0) = Y_0 \quad (3b)$$

und  $g_0$  die folgenden Bedingungen erfüllt.

### Bedingungen (Q):

1. Es existiere eine eindeutig bestimmte stetig differenzierbare Funktion  $q : M_1 \rightarrow M_2$  mit

$$g_0(X, q(X)) = 0$$

für alle  $X \in M_1$ . Dabei seien  $M_1 \subseteq \mathbb{R}^k$  und  $M_2 \subseteq \mathbb{R}^{n-k}$  mit  $M = M_1 \times M_2$ .

2. Es existiere eine Konstante  $\alpha > 0$ , so dass für alle  $X \in M_1$  und  $Y, Y' \in M_2$  gilt

$$\langle g_0(X, Y) - g_0(X, Y'), Y - Y' \rangle \leq -\alpha \|Y - Y'\|^2. \quad (4)$$

Die Quasi-Steady-State Approximation für das System (3) lautet dann

$$\frac{d}{dt} X_{\text{red}} = f_0(X_{\text{red}}, q(X_{\text{red}})), \quad X_{\text{red}}(0) = X_0. \quad (5)$$

Pavliotis und Stuart zeigen in [PS08, S. 240], dass Bedingung (4) die in der heuristischen Herleitung geforderte Eigenschaft garantiert, dass für ein festgehaltenes  $X$  die Dynamik gegen  $q(X)$  konvergiert: Ist  $\varphi_X^t(Y_0)$  mit

$$\frac{d}{dt} \varphi_X^t(Y_0) = g_0(X, \varphi_X^t(Y_0)), \quad \varphi_X^0(Y_0) = Y_0,$$

so gilt

$$\|\varphi_X^t(Y_0) - q(X)\| \leq e^{-\alpha t} \|Y_0 - q(X)\|, \quad (6)$$

wobei  $\|\cdot\|$  die Euklidische Norm bezeichne.

Wir wollen nun ein geeignetes  $\varepsilon$  bestimmen. Der Parameter  $\varepsilon$  sollte ein Maß dafür sein, wie schnell sich die  $X$ -Dynamik im Vergleich zur  $Y$ -Dynamik ändert. Wir sahen bereits in Ungleichung (6), dass  $\alpha$  ein Maß für die Änderungsgeschwindigkeit der  $Y$ -Dynamik, genauer gesagt, die Geschwindigkeit, mit der sich die  $Y$ -Dynamik der Mannigfaltigkeit  $(X, q(X))$  annähert, ist: Je größer  $\alpha$  ist, desto schneller konvergiert der Abstand zur Mannigfaltigkeit gegen 0. Wir definieren die charakteristische Rate für die  $Y$ -Dynamik durch

$$\tau_Y = \alpha.$$

Wir wollen nun etwas Analoges für  $\varphi_Y^t(X_0)$ , der  $X$ -Dynamik bei festgehaltenem  $Y$ , definieren. Sei dazu  $C > 0$  mit

$$\|f_0(X, Y)\| \leq C \text{ für alle } (X, Y) \in M.$$

Die  $X$ -Dynamik ändert sich desto langsamer, je kleiner die Konstante  $C$  ist, denn

$$\|\varphi_Y^t(X_0) - X_0\| = \left\| \int_0^t f(\varphi_Y^s(X_0), Y) ds \right\| \leq \int_0^t \|f(\varphi_Y^s(X_0), Y)\| ds \leq Ct.$$



Also setzen wir als charakteristische Rate für die  $X$ -Dynamik

$$\tau_X = C.$$

Die charakteristischen Raten sind nicht eindeutig,  $\tau_Y$  sollte aber stets so groß und  $\tau_X$  so klein wie möglich gewählt werden. Die Annahme, die uns zur Quasi-Steady-State Approximation führte, war, dass im vollen System die  $Y$ -Dynamik viel schneller gegen die Mannigfaltigkeit  $(X, q(X))$  konvergiert, als sich die  $X$ -Dynamik ändern kann. Also fordern wir

$$\tau_X \ll \tau_Y$$

und erhalten so den gesuchten Parameter

$$\varepsilon = \frac{\tau_X}{\tau_Y} = \frac{C}{\alpha}.$$

Um unsere Differentialgleichung auf die gesuchte Form (1) zu bringen, führen wir nun die neue Zeit

$$T = \tau_X \cdot t$$

ein und erhalten für die Funktionen

$$x(T) = X(T/\tau_X) \quad \text{und} \quad y(T) = Y(T/\tau_X) \quad (7)$$

die Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT}x &= \frac{1}{\tau_X} f_0(x, y), \\ \frac{d}{dT}y &= \frac{1}{\tau_X} g_0(x, y). \end{aligned}$$

Setzen wir nun

$$\begin{aligned} f(x, y) &:= \frac{1}{\tau_X} f_0(x, y), \\ g(x, y) &:= \frac{1}{\tau_Y} g_0(x, y), \end{aligned}$$

so erhalten wir

$$\frac{d}{dT}x = f(x, y), \quad x(0) = X_0, \quad (8a)$$

$$\frac{d}{dT}y = \frac{1}{\varepsilon} g(x, y), \quad y(0) = Y_0. \quad (8b)$$

Wir bemerken, dass nach dieser Transformation die Funktionen  $f$  und  $g$  im Allgemeinen von  $\varepsilon$  abhängen werden und wir eigentlich  $f = f_\varepsilon$  und  $g = g_\varepsilon$  schreiben müssten. Vorerst werden wir jedoch  $\varepsilon$  als festen Parameter betrachten und können

daher zunächst auf diese Notation verzichten.

Für die Funktionen  $f$  und  $g$  aus den transformierten Gleichungen gilt

$$\|f(x, y)\| \leq 1 \quad (9)$$

sowie

$$\langle g(x, y) - g(x, y'), y - y' \rangle \leq -\|y - y'\|^2 \quad (10)$$

für alle  $x \in M_1$  und  $y, y' \in M_2$ . Als reduzierte Gleichung erhalten wir

$$\frac{d}{dT}x_{\text{red}} = f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}})), \quad x_{\text{red}}(0) = X_0. \quad (11)$$

Da  $f$  und  $q$  nach Voraussetzung stetig differenzierbar sind, ist die Funktion  $f(\cdot, q(\cdot)) : M_1 \rightarrow \mathbb{R}^k$  lokal Lipschitz. Also existiert ein  $\delta > 0$  und eine eindeutige Lösung  $x_{\text{red}} : [0, \delta) \rightarrow M_1$  für Gleichung (11) (siehe [PW10, Kapitel 2]).

## 2.3 Konvergenzanalyse der Quasi-Steady-State Approximation

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, unter welchen Bedingungen wir die Konvergenz der Quasi-Steady-State Approximation zeigen können.

Im Beweis der Konvergenzaussage verwenden wir folgendes

**Lemma 2.1** (Gronwall (differenzielle Form), siehe [PS08, S. 61]). *Sei  $T > 0$  und  $\eta : [0, T] \rightarrow [0, \infty)$  eine stetig differenzierbare Funktion, die der Differentialungleichung*

$$\frac{d}{dt}\eta(t) \leq a\eta(t) + \psi(t), \quad \eta(0) = \eta_0$$

*für alle  $t \in [0, T]$  genügt. Dabei sei  $a \in \mathbb{R}$  und  $\psi : [0, T] \rightarrow [0, \infty)$  eine  $L^1$ -integrierbare Funktion. Dann gilt*

$$\eta(t) \leq \exp(at) \left( \eta_0 + \int_0^t \exp(-as)\psi(s)ds \right)$$

*für alle  $t \in [0, T]$ .*

Folgender Satz gibt eine Fehlerabschätzung für die Quasi-Steady-State Approximation an. Theorem 15.2 aus dem Buch [PS08] ist hier für den Spezialfall unserer vorbereiteten Gleichungen (8) formuliert. Im Unterschied zu [PS08] werden in vorliegender Arbeit die in Abschätzung (12) auftretenden Konstanten explizit berechnet und der Satz ist nicht für  $M = \mathbb{R}^n$  formuliert. Wegen dieser Unterschiede ist auch der leicht abgewandelte Beweis in dieser Arbeit aufgeschrieben. Der Satz

gilt zunächst nur für ein fest gewähltes  $\varepsilon$ . Eine Konvergenzaussage für  $\varepsilon \rightarrow 0$  folgt in Korollar 2.4. Für eine Matrix  $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$  wird die Matrixnorm

$$\|A\| := \max_{x \in \mathbb{R}^n \setminus \{0\}} \frac{\|Ax\|}{\|x\|}$$

verwendet.

**Satz 2.2.** *Betrachtet werden die Gleichungen (8) und (11) mit einem fest gewählten  $\varepsilon$ . Für alle  $(x, y) \in M$  gelte*

$$\begin{aligned} \|D_x f(x, y)\| &\leq C_1, \\ \|D_y f(x, y)\| &\leq C_2, \\ \|Dq(x)\| &\leq C_3 \end{aligned}$$

mit Konstanten  $C_i > 0$  für  $i = 1, 2, 3$ . Sei  $T_0 > 0$  derart, dass für alle  $T \in [0, T_0]$  die Lösungen  $(x(T), y(T))$  in  $M$  und  $x_{\text{red}}(T)$  in  $M_1$  existieren. Dann gilt für alle  $T \in [0, T_0]$

$$\|x(T) - x_{\text{red}}(T)\|^2 \leq e^{KT} \left( \varepsilon \|Y_0 - q(X_0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^2}{K} \right) \quad (12)$$

mit  $K = \max\{2C_2C_3 + 2C_1 + C_2^2, 1\}$ .

*Beweis* (siehe [PS08, S. 241]). Definiere den Abstand  $z(T)$  der Lösung zur Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit  $(x, q(x))$  durch  $z(T) = y(T) - q(x(T))$ . Es gilt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} z &= \frac{d}{dT} y - Dq(x) \cdot \frac{d}{dT} x \\ &= \frac{1}{\varepsilon} g(x, z + q(x)) - Dq(x) \cdot f(x, y) \\ &= \frac{1}{\varepsilon} (g(x, z + q(x)) - g(x, q(x))) - Dq(x) \cdot f(x, y), \end{aligned}$$

denn  $g(x, q(x)) = 0$ . Wegen Gleichung (10) gilt

$$\langle g(x, z + q(x)) - g(x, q(x)), z \rangle \leq -\|z\|^2.$$

Wegen der Cauchy-Schwarz Ungleichung und Eigenschaft (9) ist

$$\langle z, Dq(x) \cdot f(x, z + q(x)) \rangle \leq \|z\| \cdot \|Dq(x)\| \cdot \|f(x, z + q(x))\| \leq C_3 \cdot \|z\|.$$

Somit folgt

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dT} \|z\|^2 &= \left\langle z, \frac{d}{dT} z \right\rangle \\
&= \frac{1}{\varepsilon} \langle z, g(x, z + q(x)) - g(x, q(x)) \rangle \\
&\quad - \langle z, Dq(x) \cdot f(x, q(x) + z) \rangle \\
&\leq -\frac{1}{\varepsilon} \|z\|^2 + C_3 \cdot \|z\| \\
&\leq -\frac{1}{\varepsilon} \|z\|^2 + \frac{\varepsilon}{2} C_3^2 + \frac{1}{2\varepsilon} \|z\|^2 \\
&= -\frac{1}{2\varepsilon} \|z\|^2 + \frac{\varepsilon}{2} C_3^2,
\end{aligned} \tag{13}$$

wobei der vorletzte Schritt aus  $(a - b)^2 \geq 0$  für alle  $a, b \in \mathbb{R}$  mit  $a = \sqrt{\varepsilon/2} \cdot C_3$  und  $b = \|z\|/\sqrt{2\varepsilon}$  folgt. Es ergibt sich

$$\frac{d}{dT} \|z\|^2 \leq -\frac{1}{\varepsilon} \|z\|^2 + \varepsilon \cdot C_3^2.$$

Gronwalls Lemma liefert nun

$$\begin{aligned}
\|z(T)\|^2 &\leq \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon}T\right) \left( \|z(0)\|^2 + \varepsilon \cdot C_3^2 \int_0^T \exp\left(\frac{1}{\varepsilon}s\right) ds \right) \\
&= \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon}T\right) \left( \|z(0)\|^2 + \varepsilon \cdot C_3^2 (\varepsilon \exp\left(\frac{1}{\varepsilon}T\right) - \varepsilon) \right) \\
&= \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon}T\right) \|z(0)\|^2 + \varepsilon^2 C_3^2 \left( 1 - \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon}T\right) \right).
\end{aligned}$$

Somit haben wir eine explizite Schranke für die Entfernung der Dynamik von der Mannigfaltigkeit. Diese wird uns helfen, eine Schranke für  $\|x(T) - x_{\text{red}}(T)\|^2$  zu finden: Es ist

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dT}(x - x_{\text{red}}) &= f(x, q(x) + z) - f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}})) \\
&= f(x, q(x) + z) - f(x, q(x_{\text{red}})) \\
&\quad + f(x, q(x_{\text{red}})) - f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}}))
\end{aligned}$$

und folglich

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dT} \|x - x_{\text{red}}\|^2 &= \left\langle x - x_{\text{red}}, \frac{d}{dT}(x - x_{\text{red}}) \right\rangle \\
&= \langle x - x_{\text{red}}, f(x, q(x) + z) - f(x, q(x_{\text{red}})) \rangle \\
&\quad + \langle x - x_{\text{red}}, f(x, q(x_{\text{red}})) - f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}})) \rangle.
\end{aligned} \tag{14}$$

Da  $M$  konvex ist, gilt

$$\begin{aligned}
& \|f(x, q(x) + z) - f(x, q(x_{\text{red}}))\| \\
&= \left\| \int_0^1 \frac{d}{d\tau} f\left(x, \tau(q(x) + z) + (1 - \tau)q(x_{\text{red}})\right) d\tau \right\| \\
&= \left\| \int_0^1 D_y f\left(x, \tau(q(x) + z) + (1 - \tau)q(x_{\text{red}})\right) \right. \\
&\quad \left. \cdot (q(x) - q(x_{\text{red}}) + z) d\tau \right\| \\
&\leq C_2 \|q(x) - q(x_{\text{red}}) + z\|
\end{aligned} \tag{15}$$

und genauso

$$\|q(x) - q(x_{\text{red}})\| \leq C_3 \|x - x_{\text{red}}\| \tag{16}$$

sowie

$$\|f(x, q(x_{\text{red}})) - f(x_{\text{red}}, q(x_{\text{red}}))\| \leq C_1 \|x - x_{\text{red}}\|. \tag{17}$$

Insgesamt erhalten wir aus Gleichung (14) mit der Cauchy-Schwarz-Ungleichung und den Abschätzungen (15)-(17)

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dT} \|x - x_{\text{red}}\|^2 &\leq C_2 \|q(x) - q(x_{\text{red}}) + z\| \cdot \|x - x_{\text{red}}\| + C_1 \|x - x_{\text{red}}\|^2 \\
&\leq C_2 C_3 \|x - x_{\text{red}}\|^2 + C_2 \|x - x_{\text{red}}\| \cdot \|z\| + C_1 \|x - x_{\text{red}}\|^2 \\
&\leq (C_2 C_3 + C_1 + \frac{C_2^2}{2}) \|x - x_{\text{red}}\|^2 + \frac{1}{2} \|z\|^2
\end{aligned}$$

und somit

$$\frac{d}{dT} \|x - x_{\text{red}}\|^2 \leq K \|x - x_{\text{red}}\|^2 + \|z\|^2$$

mit  $K = \max\{2C_2 C_3 + 2C_1 + C_2^2, 1\}$ . Gronwalls Lemma, die Schranke für  $\|z(T)\|^2$  und die Eigenschaft  $x(0) = x_{\text{red}}(0)$  liefern

$$\begin{aligned}
\|x(T) - x_{\text{red}}(T)\|^2 &\leq e^{KT} \int_0^T e^{-Ks} \left[ e^{-\frac{s}{\varepsilon}} \|z(0)\|^2 + \varepsilon^2 C_3^2 (1 - e^{-\frac{s}{\varepsilon}}) \right] ds \\
&\leq e^{KT} \left( \|z(0)\|^2 \int_0^T e^{-Ks} e^{-\frac{s}{\varepsilon}} ds \right. \\
&\quad \left. + \varepsilon^2 C_3^2 \int_0^T e^{-Ks} (1 - e^{-\frac{s}{\varepsilon}}) ds \right) \\
&\leq e^{KT} \left( \|z(0)\|^2 \int_0^T e^{-\frac{s}{\varepsilon}} ds + \varepsilon^2 C_3^2 \int_0^T e^{-Ks} ds \right) \\
&\leq e^{KT} \left( \varepsilon \|z(0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^2}{K} \right).
\end{aligned}$$

Mit  $z(0) = Y_0 - q(X_0)$  erhalten wir daraus Abschätzung (12). □

Wir können Abschätzung (12) auch für die Lösungen in der ursprünglichen Zeit  $t$  formulieren:

**Korollar 2.3.** *Bezeichnen wir die Lösungen in der ursprünglichen Zeit mit  $X(t)$  und  $X_{\text{red}}(t)$ , so lautet für diese Funktionen die Fehlerabschätzung*

$$\|X(t) - X_{\text{red}}(t)\|^2 \leq e^{K\tau_x t} \left( \varepsilon \|Y_0 - q(X_0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^2}{K} \right). \quad (18)$$

*Beweis.* Die Rücktransformation zu (7) lautet  $X(t) = x(\tau_x \cdot t)$  und genauso für die reduzierte Dynamik  $X_{\text{red}}(t) = x_{\text{red}}(\tau_x \cdot t)$ . Setzt man dies in Ungleichung (12) ein, so erhält man Aussage (18).  $\square$

Wir wollen nun sehen, dass nach Einführung der neuen Zeit  $T$  unsere Wahl von  $\varepsilon$  die einzig sinnvolle war: Sei dazu  $\tilde{\varepsilon} = \beta\varepsilon$  für ein beliebiges  $\beta > 0$ . Betrachte nun

$$\frac{d}{dT}y = \frac{1}{\beta\varepsilon}\beta g(x, y)$$

und setze  $\tilde{g} = \beta g$ . Nun gilt

$$\langle \tilde{g}(x, y) - \tilde{g}(x, y'), y - y' \rangle \leq -\beta \|y - y'\|^2.$$

Mit dem neuen Parameter  $\tilde{\varepsilon}$  und der neuen Funktion  $\tilde{g}$  können wir wieder die ganze Rechnung aus dem Beweis zu Satz 2.2 machen. Einzig Abschätzung (13) wird zu

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dT} \|z\|^2 \leq -\frac{\beta}{\tilde{\varepsilon}} \|z\|^2 + C_3 \cdot \|z\|.$$

Es ist aber  $\beta/\tilde{\varepsilon} = 1/\varepsilon$ , so dass man insgesamt auch hier zum Resultat des Satzes, also zu der Abschätzung

$$\|x(T) - x_{\text{red}}(T)\|^2 \leq e^{KT} \left( \varepsilon \|Y_0 - q(X_0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^2}{K} \right)$$

mit dem ursprünglichen Parameter  $\varepsilon$  kommt.

Wir zeigen nun, dass unter gewissen Voraussetzungen die Quasi-Steady-State Approximation für  $\varepsilon \rightarrow 0$  gegen die tatsächlich Lösung konvergiert, das heißt

$$x_{\text{red}} \longrightarrow x \text{ für } \varepsilon \rightarrow 0.$$

Dazu soll Satz 2.2 verwendet werden. Dieser gilt jedoch nur für ein festes  $\varepsilon$ , da nach unserer Konstruktion  $f = f_\varepsilon$ ,  $g = g_\varepsilon$  und  $q = q_\varepsilon$  gilt. Somit sind auch die in Satz 2.2 definierten Konstanten von  $\varepsilon$  abhängig und wir schreiben

$$\begin{aligned} C_i &= C_i(\varepsilon), \quad i = 1, 2, 3, \\ K &= K(\varepsilon). \end{aligned}$$

Fordern wir auch deren Beschränktheit, so erhalten wir folgendes

**Korollar 2.4.** *Die Voraussetzungen von Satz 2.2 seien erfüllt. Es existiere ein  $\varepsilon_0 > 0$  und Konstanten  $C_i^* > 0$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ), so dass für alle  $0 < \varepsilon \leq \varepsilon_0$*

$$\begin{aligned} C_i(\varepsilon) &\leq C_i^*, \quad i = 1, 2, 3, \\ \|q_\varepsilon(X_0)\| &\leq C_4^* \end{aligned}$$

*gilt. Bezeichnen wir die Lösung der vollen beziehungsweise reduzierten Gleichung mit  $x_\varepsilon$  beziehungsweise  $x_{\text{red},\varepsilon}$ , dann gilt auf jedem endlichen Intervall  $[0, T_0]$  mit  $T_0 > 0$*

$$x_{\text{red},\varepsilon} \longrightarrow x_\varepsilon$$

*gleichmäßig für  $\varepsilon \rightarrow 0$ .*

*Beweis.* Für festes  $\varepsilon \leq \varepsilon_0$  gilt nach Satz 2.2

$$\|x_\varepsilon(T) - x_{\text{red},\varepsilon}(T)\|^2 \leq e^{K^*T} \left( \varepsilon \|Y_0 - q_\varepsilon(X_0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^{*2}}{K^*} \right)$$

mit  $K^* = \max\{2C_2^*C_3^* + 2C_1^* + C_2^{*2}, 1\}$ . Es gilt für  $T \leq T_0$

$$e^{K^*T} \leq e^{K^*T_0} < \infty$$

und

$$\|Y_0 - q_\varepsilon(X_0)\| \leq \|Y_0\| + \|q_\varepsilon(X_0)\| \leq \|Y_0\| + C_4^* < \infty.$$

Also gilt

$$\sup_{T \in [0, T_0]} \|x_\varepsilon(T) - x_{\text{red},\varepsilon}(T)\|^2 \longrightarrow 0$$

für  $\varepsilon \rightarrow 0$ . □

Wir haben nun ein Konvergenzresultat für  $\varepsilon \rightarrow 0$ . Es bleibt jedoch zunächst offen, ob für ein festes System mit festem Parameter  $\varepsilon$  die Approximation  $x \approx x_{\text{red}}$  sinnvoll ist, das heißt, ob der durch die Approximation gemachte Fehler hinreichend klein ist. Im nächsten Abschnitt werden wir diese Frage für spezielle Systeme diskutieren.

Wir betrachten erneut die Fehlerabschätzung für die Approximation in der ursprünglichen Zeit  $t$  (Ungleichung (18)). Wir stellen fest, dass wir unter den Bedingungen von Korollar 2.4 die gleichmäßige Konvergenz  $X_{\text{red},\varepsilon} \rightarrow X_\varepsilon$  auf endlichen Zeitintervallen  $[0, t_0]$  nur bekommen, wenn wir zusätzlich die Beschränktheit von  $\tau_X$  fordern. Dieses Problem wird in der Diskussion noch einmal aufgegriffen.

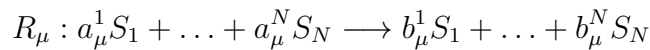
# 3 Anwendung der Quasi-Steady-State Approximation auf Differentialgleichungen aus der Reaktionskinetik

## 3.1 Deterministisches Modell der Reaktionskinetik

Wir wollen die Theorie der Quasi-Steady-State Approximation nun auf Differentialgleichungen anwenden, die Konzentrationen von Molekülararten innerhalb eines chemischen Reaktionssystems beschreiben. Solche Gleichungen sind von der Form

$$\frac{d}{dt}X(t) = \sum_{\mu=1}^M \nu_{\mu} \alpha_{\mu}(X(t)). \quad (19)$$

Dabei sind  $X = (X_1, \dots, X_N)^T$  (Einheit: [M]) die molaren Konzentrationen der  $N$  an der Reaktion beteiligten Molekülararten  $S_1, \dots, S_N$ . Insgesamt gibt es  $M$  verschiedene Reaktionstypen  $R_1, \dots, R_M$ . Der Vektor  $\nu_{\mu} \in \mathbb{Z}^N$  ist der sogenannte Zustandsänderungsvektor des  $\mu$ -ten Reaktionstyps ( $\mu = 1, \dots, M$ ). Ist der  $\mu$ -te Reaktionstyp gegeben durch



mit nichtnegativen ganzen Zahlen  $a_{\mu}^i, b_{\mu}^j$  für  $1 \leq i, j \leq N$ , so ergibt sich der  $\mu$ -te Zustandsänderungsvektor zu

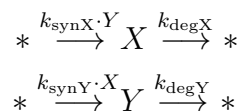
$$\nu_{\mu} = b_{\mu} - a_{\mu}$$

mit  $a_{\mu} = (a_{\mu}^1, \dots, a_{\mu}^N)^T$  und  $b_{\mu} = (b_{\mu}^1, \dots, b_{\mu}^N)^T$ . Die zugehörigen Reaktionsraten  $\alpha_{\mu}(X) \in \mathbb{R}$  haben typischerweise eine der folgenden Formen:

1.  $\alpha_{\mu}(X) = k_2 X_i X_j$  (Einheit von  $k_2$  : [1/(M · min)] ),
2.  $\alpha_{\mu}(X) = k_1 X_i$  (Einheit von  $k_1$  : [1/min] ),
3.  $\alpha_{\mu}(X) = k_0$  (Einheit von  $k_0$  : [M/min] )

mit  $1 \leq i, j \leq N$ , wobei  $k_l \geq 0$  die Reaktionsratenkonstante ist ( $l = 1, 2, 3$ ) (siehe [KLW<sup>+</sup>09]). Da Konzentrationen stets beschränkt bleiben (zumindest ohne äußeres Eingreifen), fordern wir in allen folgenden Betrachtungen die Beschränktheit der Funktionen  $X_i$ .

**Beispiel 3.1** (siehe [Hui13]). Wir betrachten ein einfaches Beispiel mit zwei Reaktionspartnern  $X$  und  $Y$  und vier Reaktionstypen. Um die Notation einfach zu halten, bezeichnen wir die Molekülararten und deren Konzentrationen mit dem selben Buchstaben. Die Reaktionsgleichung sei gegeben durch





mit  $k_{\text{deg}X}, k_{\text{syn}X}, k_{\text{deg}Y}, k_{\text{syn}Y} > 0$  und Anfangskonzentrationen  $X_0, Y_0 \geq 0$ . Das zugehörige Differentialgleichungssystem lautet

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}X &= k_{\text{syn}X} \cdot Y - k_{\text{deg}X} \cdot X, & X(0) &= X_0 \\ \frac{d}{dt}Y &= k_{\text{syn}Y} \cdot X - k_{\text{deg}Y} \cdot Y, & Y(0) &= Y_0. \end{aligned} \quad (20)$$

Wir untersuchen unter welchen Bedingungen dies eine sinnvolle Beschreibung eines Reaktionssystems ist. Um die Beschränktheit der Konzentrationen zu garantieren, fordern wir die Stabilität des Systems. In Matrixschreibweise lautet Gleichung (20)

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{\text{deg}X} & k_{\text{syn}X} \\ k_{\text{syn}Y} & -k_{\text{deg}Y} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix}. \quad (21)$$

Die Eigenwerte der Matrix auf der rechten Seite von Gleichung (21) sind gegeben durch

$$\lambda_{1/2} = \frac{1}{2} \left( -(k_{\text{deg}X} + k_{\text{deg}Y}) \pm \sqrt{(k_{\text{deg}X} - k_{\text{deg}Y})^2 + 4k_{\text{syn}X}k_{\text{syn}Y}} \right).$$

Der Term unter der Wurzel ist stets positiv und somit sind die Eigenwerte reell und verschieden. Folglich ist nach [PW10, S. 94] das System genau dann stabil, wenn die beiden Eigenwerte nicht positiv sind. Dies ist genau dann der Fall, wenn

$$\sigma := \frac{k_{\text{syn}X} \cdot k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}X} \cdot k_{\text{deg}Y}} \leq 1 \quad (22)$$

gilt.

## 3.2 Quasi-Steady-State Approximation für Differentialgleichungen aus der Reaktionskinetik

Wir wollen die Quasi-Steady-State Approximation auf Gleichung (19) anwenden und für diesen Spezialfall Kriterien für deren Gültigkeit entwickeln. Dazu werden wir Gleichung (19) einer Transformation unterziehen. Anschließend werden Parameter, die die relativen Größenordnungen der Terme in der Gleichung angeben, explizit in der Gleichung auftauchen. Danach behandeln wir die transformierten Gleichungen, wie es im ersten Teil der Arbeit beschrieben wurde.

### 3.2.1 Skalierung

Wir haben in Abschnitt 2 für Gleichungen der Form (8) eine obere Schranke für den Fehler bei der Quasi-Steady-State Approximation angegeben und mit deren Hilfe in Korollar 2.4 eine Konvergenzaussage bewiesen. Diese stellt zwar grundsätzlich eine Rechtfertigung für die Anwendung dieser Approximationsmethode dar, allerdings

lässt sie offen, ob der durch die Approximation gemachte Fehler für ein festes System mit festem  $\varepsilon$ -Parameter „klein“ ist. Es stellt sich zunächst die Frage, was „klein“ bedeutet. Wir werden im Folgenden den Fehler bei der Approximation eines Wertes als klein ansehen, wenn er klein relativ zur maximalen Größe des entsprechenden Wertes ist. Wie von Segel in [Seg72, 2.2] vorgeschlagen, führen wir neue Variablen

$$\hat{X}_i := X_i / X_i^{\max}$$

ein, wobei  $X_i^{\max} > 0$  die maximale Größe von  $X_i$ , beziehungsweise die kleinste obere Schranke, die man für  $X_i$  finden kann, angibt (der Fall  $X_i^{\max} = 0$  ist trivial und wird hier nicht beachtet). Für die neuen Variablen  $\hat{X}_i$  lautet dann die Differentialgleichung

$$\frac{d}{dt} \hat{X}(t) = M^{-1} \cdot \left( \sum_{\mu=1}^M \nu_{\mu} \alpha_{\mu}(M \hat{X}(t)) \right). \quad (23)$$

Dabei ist  $\hat{X} = (\hat{X}_1, \dots, \hat{X}_N)^T$  und  $M \in \mathbb{R}^{N \times N}$  ist die Diagonalmatrix mit Einträgen  $X_i^{\max}$ , also

$$M_{ij} = \delta_{ij} X_i^{\max}.$$

Die in den Differentialgleichungen für die  $\hat{X}_i$  auftretenden Summanden sind nun das Produkt einer Konstanten, die die relative maximale Größenordnung des Summanden angibt, und eines dimensionlosen Faktors mit Werten in  $[0, 1]$  (siehe [Seg72, 2.2]). Ein Fehler, oder allgemeiner ein Parameter, ist nun als klein anzusehen, wenn er klein gegenüber 1 ist.

**Beispiel 3.1** (fortgesetzt). Zur Illustration wollen wir uns ansehen, wie sich die Gleichungen aus Beispiel 3.1 transformieren. Dazu müssen wir zunächst obere Schranken für  $X(t)$  und  $Y(t)$  finden. Wir stellen fest, dass

$$\frac{d}{dt} X \begin{matrix} \geq \\ \equiv \\ < \end{matrix} 0$$

genau für

$$Y \begin{matrix} > \\ \equiv \\ < \end{matrix} \frac{k_{\text{deg}X}}{k_{\text{syn}X}} X$$

sowie

$$\frac{d}{dt} Y \begin{matrix} \geq \\ \equiv \\ < \end{matrix} 0$$

genau für

$$Y \begin{matrix} < \\ \equiv \\ > \end{matrix} \frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X$$

gilt. Das durch die rechte Seite von Gleichung (20) definierte Vektorfeld ist in Abbildung 1 angedeutet. Insbesondere sieht man, dass für jedes  $X^* > 0$  die beiden Rechtecke mit Ecken

$$A = (0, 0), \quad B_{X^*} = (X^*, 0), \quad C_{X^*} = \left( X^*, \frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X^* \right), \quad D_{X^*} = \left( 0, \frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X^* \right)$$

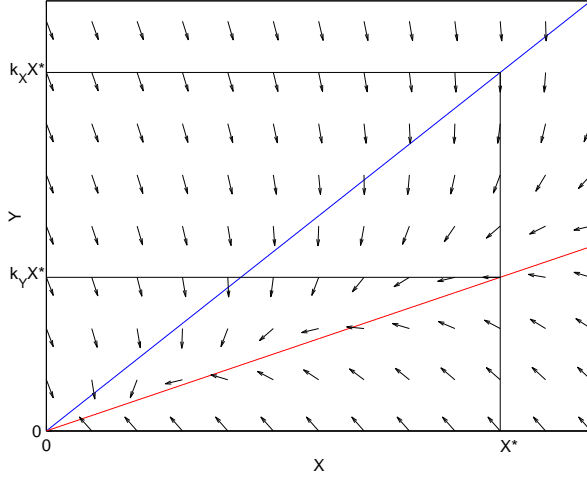


Abbildung 1: Vektorfeld und positiv invariante Rechtecke. Es werden die Abkürzungen  $k_X = k_{\text{deg}X}/k_{\text{syn}X}$  und  $k_Y = k_{\text{syn}Y}/k_{\text{deg}Y}$  verwendet. Weiterhin sind die Geraden  $Y = k_X \cdot X$  (blau) und  $Y = k_Y \cdot X$  (rot) dargestellt.

sowie

$$A = (0, 0), \quad B'_{X^*} = (X^*, 0), \quad C'_{X^*} = \left( X^*, \frac{k_{\text{deg}X}}{k_{\text{syn}X}} X^* \right), \quad D'_{X^*} = \left( 0, \frac{k_{\text{deg}X}}{k_{\text{syn}X}} X^* \right)$$

positiv invariant sind, da das Vektorfeld nirgends auf den Kanten der Rechtecke nach außen gerichtet ist. Befindet sich also die Lösung zu Gleichung (20) zu einem Zeitpunkt  $t_0 \geq 0$  in einem der Rechtecke, so gilt dies auch für alle Zeiten  $t > t_0$ . Dies ermöglicht uns nun in Abhängigkeit der Startwerte  $X_0$  und  $Y_0$  obere Schranken  $X^{\max}$  und  $Y^{\max}$  zu bestimmen und, wie oben beschrieben, die transformierten Gleichungen anzugeben. Dazu eine Fallunterscheidung:

Fall 1: Der Startpunkt  $(X_0, Y_0)$  liege unterhalb oder auf der Geraden  $Y = \frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X$  und  $X_0$  sei positiv. Dann liegt  $(X_0, Y_0)$  innerhalb des invarianten Rechtecks  $AB_{X_0}C_{X_0}D_{X_0}$  und wir können

$$X^{\max} = X_0 \quad \text{und} \quad Y^{\max} = \frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X_0$$

setzen. Für die neuen Variablen  $\hat{X} = X/X^{\max}$  und  $\hat{Y} = Y/Y^{\max}$  lauten nun die Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \hat{X} &= k_{\text{deg}X} (\sigma \hat{Y} - \hat{X}), & \hat{X}(0) &= 1, \\ \frac{d}{dt} \hat{Y} &= k_{\text{deg}Y} (\hat{X} - \hat{Y}), & \hat{Y}(0) &= \frac{k_{\text{deg}Y} \cdot Y_0}{k_{\text{syn}Y} \cdot X_0}, \end{aligned} \tag{24}$$

wobei  $\sigma$  wie in Gleichung (22) definiert ist.

Fall 2: Der Punkt  $(X_0, Y_0)$  liege oberhalb der Geraden  $Y = \frac{k_{\text{deg}X}}{k_{\text{syn}X}} X$  und  $Y_0$  sei

positiv. Dann liegt  $(X_0, Y_0)$  innerhalb des invarianten Rechtecks  $AB'_{X^*}C'_{X^*}D'_{X^*}$  mit

$$X^* = \frac{k_{\text{syn}X}}{k_{\text{deg}X}} Y_0$$

und wir können

$$X^{\max} = \frac{k_{\text{syn}X}}{k_{\text{deg}X}} Y_0 \quad \text{und} \quad Y^{\max} = Y_0$$

setzen. Die Differentialgleichungen lauten nun

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \hat{X} &= k_{\text{deg}X} (\hat{Y} - \hat{X}), & \hat{X}(0) &= \frac{k_{\text{deg}X} \cdot X_0}{k_{\text{syn}X} \cdot Y_0} \\ \frac{d}{dt} \hat{Y} &= k_{\text{deg}Y} (\sigma \hat{X} - \hat{Y}), & \hat{Y}(0) &= 1. \end{aligned} \tag{25}$$

Fall 3: Es gelte

$$\frac{k_{\text{syn}Y}}{k_{\text{deg}Y}} X_0 < Y_0 \leq \frac{k_{\text{deg}X}}{k_{\text{syn}X}} X_0. \tag{26}$$

Nun liegt  $(X_0, Y_0)$  im Rechteck  $AB_{X^*}C_{X^*}D_{X^*}$  mit

$$X^* = \frac{k_{\text{deg}Y}}{k_{\text{syn}Y}} Y_0,$$

so dass wir

$$Y^{\max} = Y_0$$

setzen können. Außerdem liegt  $(X_0, Y_0)$  im Rechteck  $AB'_{X_0}C'_{X_0}D'_{X_0}$ , somit können wir

$$X^{\max} = X_0$$

setzen. Die transformierten Gleichungen lauten in diesem Fall

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \hat{X} &= k_{\text{deg}X} (\kappa \hat{Y} - \hat{X}), & \hat{X}(0) &= 1 \\ \frac{d}{dt} \hat{Y} &= k_{\text{deg}Y} (\rho \hat{X} - \hat{Y}), & \hat{Y}(0) &= 1. \end{aligned} \tag{27}$$

Dabei sind die Parameter  $\kappa$  und  $\rho$  definiert durch

$$\begin{aligned} \kappa &:= \frac{k_{\text{syn}X} \cdot Y_0}{k_{\text{deg}X} \cdot X_0}, \\ \rho &:= \frac{k_{\text{syn}Y} \cdot X_0}{k_{\text{deg}Y} \cdot Y_0}. \end{aligned}$$

Wegen Voraussetzung (26) gilt im Fall 3

$$\kappa, \rho \leq 1.$$

Diese Eigenschaft werden wir im nächsten Abschnitt verwenden.

### 3.2.2 Quasi-Steady-State Approximation

Wir wollen nun die im ersten Teil der Arbeit dargestellte Theorie auf die im vorausgehenden Kapitel hergeleiteten Differentialgleichungen (23) anwenden. Dazu prüfen wir zunächst die Voraussetzungen. Offenbar ist die rechte Seite der Differentialgleichung (23) auf ganz  $\mathbb{R}^N$  stetig differenzierbar. Weiter gilt nach Konstruktion  $\hat{X}_i(t) \in [0, 1]$  für alle Zeiten  $t \geq 0$ , für die die Lösung existiert. Daher ist es keine Einschränkung, als Phasenraum  $M = [0, 1]^N$  zu wählen. Damit sind die Bedingungen, die zu Beginn des ersten Teils an die zugrundeliegende Differentialgleichung (2) gestellt wurden, erfüllt und wir können vorgehen, wie es dort weiter beschrieben wird. Um diese Vorgehensweise zu veranschaulichen, widmen wir uns wieder

**Beispiel 3.1** (fortgesetzt). Wir hatten im vorherigen Abschnitt in Abhängigkeit der Anfangskonzentrationen drei Differentialgleichungssysteme hergeleitet. Zunächst behandeln wir

Fall 1: Wir bezeichnen in System (24) die rechte Seite der Gleichung für die  $\hat{X}$ -Dynamik mit  $f_0(\hat{X}, \hat{Y})$  und die rechte Seite der Gleichung für die  $\hat{Y}$ -Dynamik mit  $g_0(\hat{X}, \hat{Y})$ . Dann gilt offenbar:

1. Setzen wir  $q(\hat{X}) = \hat{X}$ , so ist

$$g_0(\hat{X}, q(\hat{X})) = 0$$

für alle  $\hat{X} \in [0, 1]$  und die Funktion  $q : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  ist stetig differenzierbar.

2. Mit  $\alpha = k_{\text{degY}}$  gilt

$$\langle g_0(\hat{X}, \hat{Y}) - g_0(\hat{X}, \hat{Y}'), \hat{Y} - \hat{Y}' \rangle = k_{\text{degY}}(\hat{Y} - \hat{Y}')^2 \leq \alpha \|\hat{Y} - \hat{Y}'\|^2$$

für alle  $\hat{X}, \hat{Y}, \hat{Y}' \in [0, 1]$ .

Damit sind auch die Bedingungen (Q) (siehe S. 8) für die Anwendbarkeit der Quasi-Steady-State Approximation erfüllt. Weiter gilt wegen  $\sigma \in [0, 1]$

$$\|f_0(\hat{X}, \hat{Y})\| \leq k_{\text{degX}} =: \tau_{\hat{X}}$$

und wir erhalten als  $\varepsilon$ -Parameter

$$\varepsilon = \frac{\tau_{\hat{X}}}{\alpha} = \frac{k_{\text{degX}}}{k_{\text{degY}}}.$$

Mit

$$T = \tau_{\hat{X}} \cdot t$$

lauten die Differentialgleichungen für  $x(T) = \hat{X}(T/\tau_{\hat{X}})$  und  $y(T) = \hat{Y}(T/\tau_{\hat{X}})$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT}x &= \sigma y - x, \\ \frac{d}{dT}y &= \frac{1}{\varepsilon}(x - y) \end{aligned} \tag{28}$$

sowie die reduzierte Gleichung

$$\frac{d}{dT}x_{\text{red}} = \sigma \cdot q(x_{\text{red}}) - x_{\text{red}} = -(1 - \sigma)x_{\text{red}}$$

mit  $x_{\text{red}}(0) = x(0) = 1$ . Mit der Bezeichnung  $f(x, y)$  für die rechte Seite der Gleichung für die  $x$ -Dynamik im System (28) gilt weiter

$$\begin{aligned}\|D_x f(x, y)\| &= 1 =: C_1, \\ \|D_y f(x, y)\| &= \sigma \leq 1 =: C_2, \\ \|Dq(x)\| &= 1 =: C_3\end{aligned}$$

für alle  $x, y \in [0, 1]$ . Wegen  $\|y(0) - q(x(0))\| \leq 1$ , lautet die Fehlerabschätzung (12) für dieses System

$$\|x(T) - x_{\text{red}}(T)\|^2 \leq e^{5T} \left( \varepsilon + \frac{1}{5}\varepsilon^2 \right). \quad (29)$$

In den beiden anderen Fällen können wir ganz analog vorgehen. Auch in diesen Fällen erhalten wir als  $\varepsilon$ -Parameter

$$\varepsilon = \frac{k_{\text{degX}}}{k_{\text{degY}}}$$

und mit der neuen Zeit

$$T = k_{\text{degX}} \cdot t$$

lauten die Differentialgleichungen im Fall 2

$$\begin{aligned}\frac{d}{dT}x &= y - x \\ \frac{d}{dT}y &= \frac{1}{\varepsilon}(\sigma x - y)\end{aligned}$$

und

$$\frac{d}{dT}x_{\text{red}} = -(1 - \sigma)x_{\text{red}}, \quad x_{\text{red}}(0) = \frac{k_{\text{degX}} \cdot X_0}{k_{\text{synX}} \cdot Y_0}$$

sowie im Fall 3

$$\begin{aligned}\frac{d}{dT}x &= \kappa y - x \\ \frac{d}{dT}y &= \frac{1}{\varepsilon}(\rho x - y)\end{aligned}$$

und

$$\frac{d}{dT}x_{\text{red}} = (1 - \sigma)x_{\text{red}}, \quad x_{\text{red}}(0) = 1.$$

Auch in den Fällen 2 und 3 erhalten wir als Fehlerabschätzung für die Quasi-Steady-State Approximation Ungleichung (29).

Somit gilt in allen drei Fällen

$$x_{\text{red},\varepsilon} \longrightarrow x_\varepsilon \quad \text{für} \quad \varepsilon \rightarrow 0$$

gleichmäßig auf jedem endlichen Intervall  $[0, T_0]$ . Also ist für dieses System

$$\varepsilon = \frac{k_{\text{degX}}}{k_{\text{degY}}} \ll 1$$

ein Kriterium für die Anwendbarkeit der Quasi-Steady-State Approximation.

Die Quasi-Steady-State Approximation für das ursprüngliche System (20) lautet

$$\frac{d}{dt} X_{\text{red}} = -k_{\text{degX}}(1 - \sigma)X_{\text{red}}, \quad X_{\text{red}} = X_0. \quad (30)$$

Mit  $X(t) = X^{\text{max}} \cdot x(\tau_{\hat{X}}t)$  sowie  $X_{\text{red}}(t) = X^{\text{max}} \cdot x_{\text{red}}(\tau_{\hat{X}}t)$  erhalten wir aus (29) die Abschätzung

$$\|X(t) - X_{\text{red}}(t)\|^2 \leq (X^{\text{max}})^2 \cdot e^{5k_{\text{degX}} \cdot t} \left( \varepsilon + \frac{1}{5}\varepsilon^2 \right). \quad (31)$$

In den Abbildungen 2 - 4 werden die analytischen Lösungen des vollen Systems (20) und der reduzierten Gleichung (30) für die Parameterwerte  $X_0 = Y_0 = 10$  [M] sowie  $k_{\text{synX}} = 1$  [1/min],  $k_{\text{degX}} = 1$  [1/min],  $k_{\text{synY}} = 50$  [1/min] und  $k_{\text{degY}} = 100$  [1/min] verglichen. Als  $\varepsilon$ -Parameter ergibt sich  $\varepsilon = k_{\text{degX}}/k_{\text{degY}} = 0.01 \ll 1$  und die Abbildungen zeigen, dass die Approximation sehr gut ist.

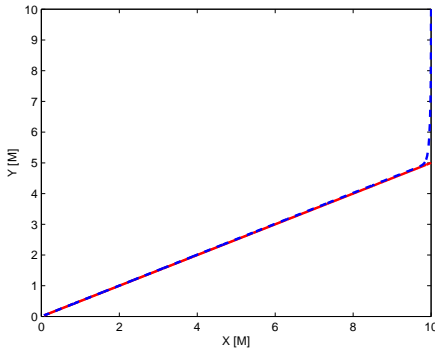


Abbildung 2: Lösung des vollen Systems (blau gestrichelt) und Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit  $(X, k_{\text{synY}}/k_{\text{degY}} \cdot X)$  (rot).

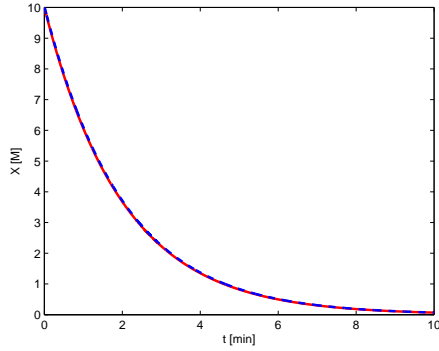


Abbildung 3:  $X(t)$  (blau gestrichelt) und  $X_{\text{red}}(t)$  (rot).

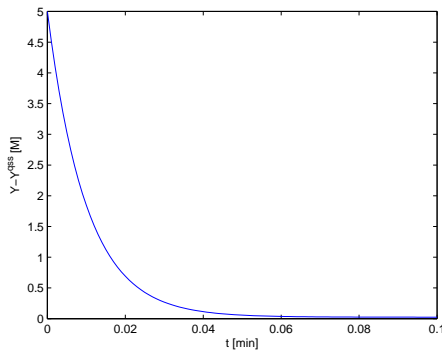
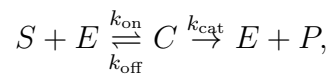


Abbildung 4: Differenz der Lösung des vollen Systems zur Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit:  $Y(t) - Y^{\text{qss}}(t) = Y(t) - k_{\text{syn}Y}/k_{\text{deg}Y} \cdot X(t)$ .

### 3.3 Enzymkinetik und die Michaelis-Menten Approximation

In diesem Abschnitt soll das vielleicht bekannteste Beispiel aus der Enzymkinetik behandelt werden. Die hier untersuchte Approximation wurde in ähnlicher Form erstmals von Michaelis und Menten (siehe [MM13]) vorgeschlagen. Wir leiten zunächst wie Segel und Slemrod in [SS89] die Gleichungen her, die hier untersucht werden sollen.

Ein Enzym  $E$  reagiert reversibel mit einem Substrat  $S$  und bildet so einen Enzym-Substrat-Komplex  $C$ . Der Komplex zerfällt irreversibel in das ursprüngliche Enzym  $E$  und in ein Produkt  $P$ . Das Reaktionsschema ist gegeben durch



dabei sind  $k_{\text{on}}, k_{\text{off}}, k_{\text{cat}} > 0$  die entsprechenden Reaktionsraten. Das zugehörige Sy-



stem von Differentialgleichungen lautet

$$\frac{d}{dt}S = -k_{\text{on}}SE + k_{\text{off}}C, \quad (32a)$$

$$\frac{d}{dt}C = k_{\text{on}}SE - (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}})C, \quad (32b)$$

$$\frac{d}{dt}E = -k_{\text{on}}SE + (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}})C, \quad (32c)$$

$$\frac{d}{dt}P = k_{\text{cat}}C. \quad (32d)$$

Wir wollen uns hier, wie in der Arbeit [SS89], auf die Anfangskonzentrationen

$$E(0) = E_0, \quad S(0) = S_0, \quad C(0) = 0, \quad P(0) = 0 \quad (33)$$

beschränken. Mit Gleichungen (32a) und (32c) erhalten wir

$$\frac{d}{dt}(E + C) = 0$$

und unter Beachtung der Anfangskonzentrationen (33) folgt

$$C(t) + E(t) = E_0$$

für alle  $t \geq 0$ . Also gilt  $E = E_0 - C$ , womit  $E$  in den Gleichungen (32a) und (32b) eliminiert werden kann. So erhalten wir die Gleichungen, die im Weiteren untersucht werden sollen:

$$\frac{d}{dt}S = -k_{\text{on}}(E_0 - C)S + k_{\text{off}}C, \quad S(0) = S_0 \quad (34a)$$

$$\frac{d}{dt}C = k_{\text{on}}(E_0 - C)S - (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}})C, \quad C(0) = 0. \quad (34b)$$

Um die reduzierte Gleichung zu bestimmen, stellen wir fest, dass  $\frac{d}{dt}C = 0$  genau für

$$C = \frac{E_0S}{K_m + S} \quad (35)$$

mit der Konstante

$$K_m = \frac{k_{\text{off}} + k_{\text{cat}}}{k_{\text{on}}}$$

gilt. Setzen wir  $C$  aus Gleichung (35) in Differentialgleichung (34a) ein, so erhalten wir die Quasi-Steady-State Approximation für diesen Fall, die sogenannte Michaelis-Menten Gleichung

$$\frac{d}{dt}S_{\text{red}} = -\frac{k_{\text{cat}}E_0S_{\text{red}}}{K_m + S_{\text{red}}}, \quad S_{\text{red}}(0) = S_0. \quad (36)$$

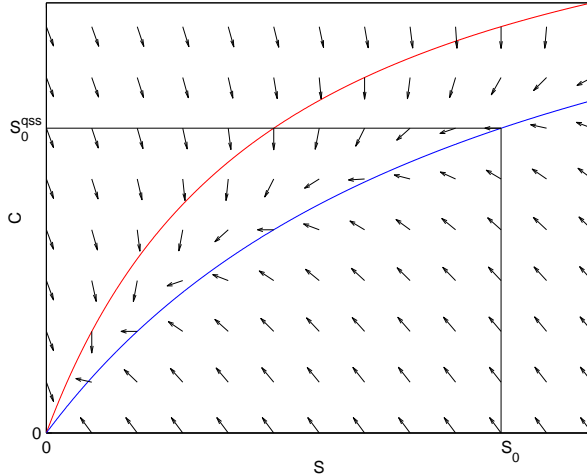


Abbildung 5: Vektorfeld und positiv invariantes Rechteck. Weiter sind die durch  $\frac{d}{dt}S = 0$  definierte Kurve (rot) sowie die durch  $\frac{d}{dt}C = 0$  definierte Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit (blau) dargestellt. Es ist  $S_0^{\text{qss}} := E_0 S_0 / (S_0 + K_m)$ .

Im Folgenden soll mit der in dieser Arbeit vorgestellten Theorie überprüft werden, unter welchen Bedingungen die Approximation (36) gültig ist. Anschließend soll das Ergebnis dieser Arbeit mit dem Resultat von Segel und Slemrod aus [SS89] verglichen werden.

Zunächst führen wir neue Variablen  $\hat{S}$  und  $\hat{C}$  anstelle der Konzentrationen  $S$  und  $C$  ein, die die Forderung  $\hat{S}, \hat{C} \in [0, 1]$  erfüllen. Mit Gleichung (34) gilt

$$\frac{d}{dt}S \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} 0$$

genau für

$$C \begin{matrix} \geq \\ < \end{matrix} \frac{E_0 S}{S + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}}$$

und

$$\frac{d}{dt}C \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} 0$$

genau für

$$C \begin{matrix} \leq \\ > \end{matrix} \frac{E_0 S}{S + K_m}.$$

Das durch die rechte Seite von Gleichung (34) definierte Vektorfeld ist in Abbildung 5 angedeutet. Insbesondere ist für alle  $S_0 > 0$  das Rechteck  $ABCD$  mit Ecken

$$A = (0, 0), \quad B = (S_0, 0), \quad C = \left( S_0, \frac{E_0 S_0}{S_0 + K_m} \right), \quad D = \left( 0, \frac{E_0 S_0}{S_0 + K_m} \right)$$

positiv invariant, da das Vektorfeld nirgends auf den Kanten nach außen gerichtet ist. Wir können also

$$S^{\text{max}} = S_0 \quad \text{und} \quad C^{\text{max}} = \frac{E_0 S_0}{S_0 + K_m}$$

setzen und erhalten so die gesuchten Variablen  $\hat{S} = S/S^{\max}$  und  $\hat{C} = C/C^{\max}$ . Für diese Variablen lauten die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dt}\hat{S} = -k_{\text{on}} \left( E_0 - \frac{E_0 S_0}{S_0 + K_m} \hat{C} \right) \hat{S} + \frac{k_{\text{off}} E_0}{S_0 + K_m} \hat{C}, \quad (37a)$$

$$\frac{d}{dt}\hat{C} = k_{\text{on}} S_0 \left( 1 + \frac{K_m}{S_0} - \hat{C} \right) \hat{S} - (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}}) \hat{C} \quad (37b)$$

mit Startwerten  $\hat{S}(0) = 1$  und  $\hat{C}(0) = 0$ . Wir bezeichnen die rechte Seite von Gleichung (37a) mit  $f_0(\hat{S}, \hat{C})$  und die rechte Seite von Gleichung (37b) mit  $g_0(\hat{S}, \hat{C})$ . Wir überprüfen nun die Bedingungen (Q) (siehe S. 8).

1. Die Gleichung  $g_0(\hat{S}, \hat{C}) = 0$  ist genau für

$$\hat{C} = \frac{(S_0 + K_m)\hat{S}}{S_0\hat{S} + K_m} =: q(\hat{S})$$

erfüllt. Die Funktion  $q$  ist stetig differenzierbar auf  $[0, 1]$  und es gilt  $q(\hat{S}) \in [0, 1]$  für alle  $\hat{S} \in [0, 1]$ .

2. Es gilt

$$\begin{aligned} \langle g_0(\hat{S}, \hat{C}) - g_0(\hat{S}, \hat{C}'), \hat{C} - \hat{C}' \rangle &= \left( -k_{\text{on}} S_0 \hat{S} - (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}}) \right) (\hat{C} - \hat{C}')^2 \\ &\leq -(k_{\text{off}} + k_{\text{cat}}) \|\hat{C} - \hat{C}'\|^2 \end{aligned}$$

für alle  $\hat{S}, \hat{C}, \hat{C}' \in [0, 1]$  und wir können

$$\alpha = k_{\text{off}} + k_{\text{cat}}$$

setzen.

Um eine obere Schranke für  $\|f_0(\hat{S}, \hat{C})\|$  auf  $[0, 1]^2$  zu bestimmen, stellen wir fest, dass  $f_0(\hat{S}, \hat{C})$  monoton wachsend in  $\hat{C}$  und monoton fallend in  $\hat{S}$  ist. Damit sind mögliche Kandidaten für eine obere Schranke

$$\|f_0(1, 0)\| = k_{\text{on}} E_0 =: A$$

und

$$\|f_0(0, 1)\| = \frac{k_{\text{off}} E_0}{S_0 + K_m} =: B.$$

Es gilt

$$\frac{A}{B} = \frac{k_{\text{on}}}{k_{\text{off}}} (S_0 + K_m) = \frac{k_{\text{on}}}{k_{\text{off}}} S_0 + \frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{off}}} + 1 > 1,$$

also  $A > B$  und somit

$$\|f_0(\hat{S}, \hat{C})\| \leq k_{\text{on}} E_0 =: \tau_{\hat{S}}$$

für alle  $\hat{S}, \hat{C} \in [0, 1]$ . Wir erhalten

$$\varepsilon = \frac{A}{\alpha} = \frac{E_0}{K_m}$$

und in der Zeit  $T = k_{\text{on}}E_0 \cdot t$  lauten die Differentialgleichungen für  $s(T) = \hat{S}(T/\tau_{\hat{S}})$  und  $c(T) = \hat{C}(T/\tau_{\hat{S}})$

$$\frac{d}{dT}s = -s + \frac{S_0}{S_0 + K_m}sc + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}(S_0 + K_m)}c, \quad (38a)$$

$$\frac{d}{dT}c = \frac{1}{\varepsilon} \left[ \left( \frac{S_0}{K_m} + 1 \right) s - \frac{S_0}{K_m}sc - c \right]. \quad (38b)$$

Die reduzierte Gleichung lautet nun

$$\frac{d}{dT}s_{\text{red}} = \frac{k_{\text{cat}}s_{\text{red}}}{k_{\text{on}}(S_0s_{\text{red}} + K_m)}, \quad s_{\text{red}}(0) = 1. \quad (39)$$

Bezeichnen wir die rechte Seite von Gleichung (38a) mit  $f(s, c)$ , so gilt

$$\|D_s f(s, c)\| = \left| -1 + \frac{S_0}{S_0 + K_m}c \right| \leq 1 =: C_1 \quad (40)$$

sowie

$$\begin{aligned} \|D_c f(s, c)\| &= \left| \frac{S_0}{S_0 + K_m}c + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}(S_0 + K_m)} \right| \\ &\leq \frac{S_0 + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}}{S_0 + K_m} \leq 1 =: C_2 \end{aligned} \quad (41)$$

und

$$\|Dq(s)\| = \left| \frac{K_m(S_0 + K_m)}{(S_0s + K_m)^2} \right| \leq \frac{S_0 + K_m}{K_m} =: C_3 \quad (42)$$

für alle  $s, c \in [0, 1]$ . Definieren wir

$$\sigma = \frac{S_0}{K_m}, \quad (43)$$

so gilt

$$C_3 = 1 + \sigma.$$

Verwenden wir die Schranken (40)-(42), so ergibt die Abschätzung (12) für den Fehler der Quasi-Steady-State Approximation

$$\|s(T) - s_{\text{red}}(T)\|^2 \leq e^{KT} \left( \varepsilon + \varepsilon^2 \frac{(1 + \sigma)^2}{K} \right) \quad (44)$$

mit  $K = 5 + 2\sigma$ . Beschränken wir  $\sigma$  auf einen Parameterbereich

$$0 \leq \sigma \leq \sigma_0$$

für ein beliebiges  $\sigma_0 > 0$ , so konvergiert für  $\varepsilon = E_0/K_m \rightarrow 0$  die Lösung der reduzierten Gleichung (39) auf jedem endlichen Zeitintervall gleichmäßig gegen die Lösung der vollen Gleichung (38a).

Für die Lösungen der ursprünglichen vollen Gleichung (34) und der Michaelis-Menten Gleichung (36) folgt mit Abschätzung (44)

$$\|S(t) - S_{\text{red}}(t)\|^2 \leq S_0^2 \cdot e^{K k_{\text{on}} E_0 t} \left( \varepsilon + \varepsilon^2 \frac{(1 + \sigma)^2}{K} \right).$$

In den Abbildungen 6-8 sind numerische Lösungen des vollen Systems (34) und der Quasi-Steady-State Approximation für die Parameterwerte  $S_0 = 50$  [M],  $E_0 = 1$  [M],  $k_{\text{on}} = 1$  [M/min],  $k_{\text{off}} = 10$  [1/min] und  $k_{\text{cat}} = 7$  [1/min] dargestellt. Es ergibt sich  $\varepsilon = E_0/K_m \approx 0.06$ . Die Abbildungen zeigen die gute Übereinstimmung der Lösungen.

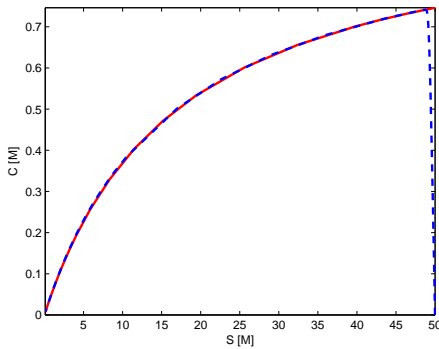


Abbildung 6: Lösung des vollen Systems (blau gestrichelt) und Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit  $(S, E_0 S / (S + K_m))$  (rot).

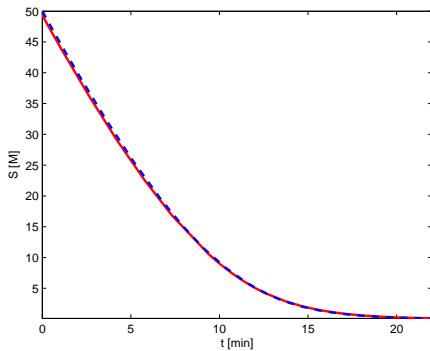


Abbildung 7:  $S(t)$  (blau gestrichelt) und  $S_{\text{red}}(t)$  (rot).

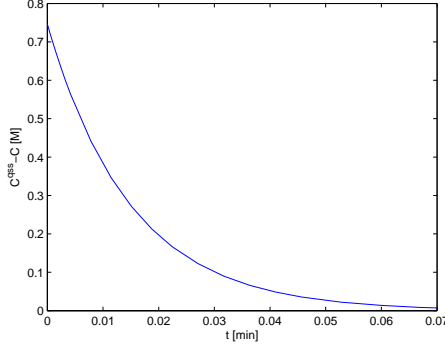


Abbildung 8: Differenz der Lösung des vollen Systems zur Quasi-Steady-State Mannigfaltigkeit:  $C^{\text{qss}}(t) - C(t) = E_0 S(t)/(S(t) + K_m) - C(t)$ .

Im Unterschied zu unserer Abschätzung leiten Segel und Slemrod in ihrer Arbeit [SS89] durch biophysikalische Überlegungen den  $\varepsilon$ -Parameter

$$\tilde{\varepsilon} = \frac{E_0}{S_0 + K_m}$$

und die Bedingung

$$\tilde{\varepsilon} \ll 1$$

für die Gültigkeit der Quasi-Steady-State Approximation her. Ausgehend von Gleichung (34) werden die Variablen

$$\tilde{s} = S/S_0, \quad \tilde{c} = C/\bar{C}, \quad \tilde{T} = t/t_S \quad (45)$$

definiert. Dabei ist

$$\bar{C} = \frac{E_0 S_0}{K_m + S_0}, \quad t_S = \frac{K_m + S_0}{k_{\text{cat}} E_0}.$$

Die Variablen  $\tilde{s}$  und  $\tilde{c}$  sind identisch mit den in dieser Arbeit verwendeten Variablen  $s$  und  $c$ . Die Variable  $t_S$  ist die durch biophysikalische Überlegungen vermutete Länge der Zeitspanne, in der das Substrat abgebaut wird. In den Variablen (45) lauten die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{d\tilde{T}} \tilde{s} = (\kappa + 1)(\sigma + 1) \left[ -\tilde{s} + \frac{\sigma}{\sigma + 1} \tilde{c} \tilde{s} + \frac{\kappa(\kappa + 1)^{-1}}{\sigma + 1} \tilde{c} \right], \quad (46a)$$

$$\tilde{\varepsilon} \frac{d}{d\tilde{T}} \tilde{c} = (\kappa + 1)(\sigma + 1) \left[ \tilde{s} - \frac{\sigma}{\sigma + 1} \tilde{c} \tilde{s} - \frac{1}{\sigma + 1} \tilde{c} \right] \quad (46b)$$

und die reduzierte Gleichung

$$\frac{d}{d\tilde{T}} \tilde{s}_{\text{red}} = -\frac{(\sigma + 1) \tilde{s}_{\text{red}}}{\sigma \tilde{s}_{\text{red}} + 1} \quad (47)$$

mit

$$\sigma = \frac{S_0}{K_m}, \quad \kappa = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{cat}}}.$$

Dieses  $\sigma$  entspricht dem bereits in Gleichung (43) definierten Parameter  $\sigma$ . Unter den Voraussetzungen

$$\begin{aligned} 0 &\leq \sigma \leq \sigma_0, \\ 0 &\leq \kappa \leq \kappa_0, \\ 0 &< q_0 \leq \sigma + \kappa(\kappa + 1)^{-1} \end{aligned}$$

mit positiven Konstanten  $\sigma_0, \kappa_0$  und  $q_0$  beweisen Segel und Slemrod, dass auf jedem endlichen Zeitintervall  $0 < T_0 \leq \tilde{T} \leq T_1 < \infty$  für  $\tilde{\varepsilon} = E_0/(S_0 + K_m) \rightarrow 0$  Lösungen von Gleichung (46a) gleichmäßig in  $\sigma, \kappa, \tilde{T}$  gegen eine Lösung der Michaelis-Menten Gleichung (47) konvergieren.

Wir wollen das Resultat von Segel und Slemrod nun mit dem dieser Arbeit vergleichen. Ein grundsätzlicher Unterschied in der Herangehensweise besteht darin, dass in [SS89] ein konkretes zweidimensionales System behandelt wird, während in vorliegender Arbeit von viel allgemeineren Voraussetzungen ausgegangen wird. Es wäre daher nicht verwunderlich, wenn die Resultate nicht völlig übereinstimmen. Folgende Überlegungen zeigen, dass das im Wesentlichen aber doch der Fall ist. Es gilt stets

$$\varepsilon = \frac{E_0}{K_m} \geq \frac{E_0}{S_0 + K_m} = \tilde{\varepsilon},$$

so dass man mit

$$\tilde{\varepsilon} = \frac{E_0}{S_0 + K_m} \ll 1$$

eine allgemeinere Bedingung für die Gültigkeit der Quasi-Steady-State Approximation erhält als mit

$$\varepsilon = \frac{E_0}{K_m} \ll 1.$$

Schreiben wir aber

$$\tilde{\varepsilon} = \frac{E_0}{S_0 + K_m} = \frac{E_0}{K_m} \cdot \frac{K_m}{K_m + S_0} = \varepsilon(1 + \sigma)^{-1}$$

und bemerken, dass Segel und Slemrod innerhalb ihres Beweises der Konvergenz noch die zusätzliche Bedingung  $\sigma \leq \sigma_0$  fordern, so stellen wir fest, dass

$$\tilde{\varepsilon} \geq \varepsilon(1 + \sigma_0)^{-1}$$

gilt und  $\tilde{\varepsilon} \rightarrow 0$  stets  $\varepsilon \rightarrow 0$  nach sich zieht. Damit ist die Forderung  $\tilde{\varepsilon} \ll 1$  nicht weniger streng als die Forderung  $\varepsilon \ll 1$ .

### 3.3.1 Totale Quasi-Steady-State Approximation

Wir betrachten erneut Gleichung (34). Als totale Quasi-Steady-State Approximation bezeichnet man die Quasi-Steady-State Approximation für die Variablen

$$H := S + C \quad \text{und} \quad C$$

(siehe [TE07]). Ist  $\varepsilon = E_0/K_m$  nicht viel kleiner als 1 und die Quasi-Steady-State Approximation (36) ungültig, so kann es immer noch möglich sein, durch die totale Quasi-Steady-State Approximation eine gute Näherung zu bekommen. Um sicherzustellen, dass die Bedingungen (Q) (siehe S. 8) erfüllt sind, müssen wir allerdings die zusätzliche

$$\textbf{Bedingung (B): } K_m^2 + K_m(E_0 + S_0) - E_0S_0 > 0 \quad (48)$$

fordern. Diese Bedingung ist beispielsweise für  $K_m \geq S_0$  oder  $K_m \geq E_0$  erfüllt. Für  $H$  und  $C$  lauten die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dt}H = -k_{\text{cat}}C, \quad H(0) = S_0 \quad (49a)$$

$$\frac{d}{dt}C = k_{\text{on}}(E_0 - C)(H - C) - (k_{\text{off}} + k_{\text{cat}})C, \quad C(0) = 0. \quad (49b)$$

Aus vorherigem Abschnitt wissen wir, dass  $C(t) \leq E_0S_0/(S_0 + K_m) = C^{\text{max}}$  gilt. Mit Gleichung (49a) erkennen wir, dass  $H$  monoton fallend ist, also gilt  $H \leq S_0 =: H^{\text{max}}$ . Bezeichnen wir die rechte Seite von Gleichung (49b) mit  $G(H, C)$ , so ist die Gleichung  $G(H, C) = 0$  äquivalent zu

$$C_{\pm}(H) = \frac{1}{2} \left( H + K_m + E_0 \pm \sqrt{(H + K_m - E_0)^2 + 4K_mE_0} \right).$$

Wir zeigen nun, dass  $(H, C_-(H))$  die eindeutige Lösung der Gleichung  $G(H, C) = 0$  im Rechteck  $A = [0, S_0] \times [0, E_0S_0/(S_0 + K_m)]$  ist. Es gilt

$$\frac{d}{dH}C_{\pm}(H) = \frac{1}{2} \left( 1 \pm \frac{H + K_m - E_0}{\sqrt{(H + K_m - E_0)^2 + 4K_mE_0}} \right) \geq 0.$$

Also sind  $C_+$  und  $C_-$  monoton wachsend in  $H$  und es gilt für  $H \in [0, S_0]$

$$C_+(H) \geq C_+(0) = E_0 + K_m = \frac{(E_0 + K_m)(S_0 + K_m)}{S_0 + K_m} \geq \frac{E_0S_0}{S_0 + K_m}$$

sowie

$$0 = C_-(0) \leq C_-(H) \leq C_-(S_0).$$

Es bleibt also  $C_-(S_0) \leq E_0S_0/(S_0 + K_m)$  zu zeigen. Diese Ungleichung ist äquivalent zu

$$(S_0 + K_m)(S_0 + K_m + E_0) - 2E_0S_0 \leq (S_0 + K_m)\sqrt{(S_0 + K_m - E_0)^2 + 4K_mE_0}.$$

Wegen Bedingung (B) ist die linke Seite dieser Ungleichung positiv und es ist äquivalent die Ungleichung zu betrachten, wenn wir beide Seiten quadriert haben. Ausmultiplizieren und Vereinfachen führt dann zu  $E_0K_m \geq 0$ , womit



$C_-(S_0) \leq E_0 S_0 / (S_0 + K_m)$  bewiesen ist.

Die totale Quasi-Steady State Approximation für Gleichung (49) lautet somit

$$\frac{d}{dt} H_{\text{red}} = -k_{\text{cat}} \cdot C_-(H_{\text{red}}), \quad H_{\text{red}}(0) = S_0. \quad (50)$$

In den Variablen  $\hat{H} = H/H^{\text{max}}$  und  $\hat{C} = C/C^{\text{max}}$  lauten die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dt} \hat{H} = -\frac{k_{\text{cat}} E_0}{S_0 + K_m} \hat{C}, \quad \hat{H}(0) = 1 \quad (51a)$$

$$\frac{d}{dt} \hat{C} = k_{\text{on}} \left[ (S_0 + K_m - S_0 \hat{C}) \left( \hat{H} - \frac{E_0}{S_0 + K_m} \hat{C} \right) - K_m \hat{C} \right], \quad \hat{C}(0) = 0. \quad (51b)$$

Wir überprüfen die Bedingungen (Q) (siehe S. 8).

1. Wir nennen die rechte Seite von Gleichung (51a)  $f_0(\hat{H}, \hat{C})$  und die rechte Seite von Gleichung (51b)  $g_0(\hat{H}, \hat{C})$ . Die Gleichung  $G(H, C) = 0$  hat die eindeutige Lösung  $(H, C_-(H))$  im Rechteck  $A$ , also hat die Gleichung  $g_0(\hat{H}, \hat{C}) = 0$  die eindeutige Lösung

$$\begin{aligned} \hat{C} &= \frac{1}{C^{\text{max}}} C_-(H^{\text{max}} \hat{H}) \\ &= \frac{S_0 + K_m}{2E_0 S_0} \left( S_0 \hat{H} + K_m + E_0 \pm \sqrt{(S_0 \hat{H} + K_m - E_0)^2 + 4K_m E_0} \right) =: q(\hat{H}) \end{aligned}$$

im Rechteck  $[0, 1]^2$ . Offensichtlich ist  $q(\hat{H})$  stetig differenzierbar in  $[0, 1]$ .

2. Es gilt

$$\begin{aligned} &\langle g_0(\hat{H}, \hat{C}) - g_0(\hat{H}, \hat{C}'), \hat{C} - \hat{C}' \rangle \\ &= -k_{\text{on}} \left( E_0 + S_0 \hat{H} - \frac{E_0 S_0}{K_m + S_0} (\hat{C} + \hat{C}') + K_m \right) (\hat{C} - \hat{C}')^2 \\ &\leq -k_{\text{on}} \left( E_0 - 2 \frac{E_0 S_0}{K_m + S_0} + K_m \right) |\hat{C} - \hat{C}'|^2 \end{aligned}$$

für alle  $\hat{H}, \hat{C}, \hat{C}' \in [0, 1]$ . Also können wir

$$\alpha = k_{\text{on}} \left( E_0 - 2 \frac{E_0 S_0}{K_m + S_0} + K_m \right)$$

setzen. Dabei garantiert Bedingung (B), dass  $\tau_{\hat{C}} = \alpha > 0$  erfüllt ist.

Mit

$$\|f_0(\hat{H}, \hat{C})\| \leq \frac{k_{\text{cat}} E_0}{S_0 + K_m} := \tau_{\hat{H}}$$

für alle  $\hat{H}, \hat{C} \in [0, 1]$  erhalten wir den  $\varepsilon$ -Parameter

$$\varepsilon_{\text{tot}} = \frac{\tau_{\hat{H}}}{\tau_{\hat{C}}} = \frac{E_0}{K_m} \cdot \frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{on}} \left( K_m + E_0 + S_0 - \frac{E_0}{K_m} S_0 \right)}.$$

Für die Variablen  $h(T) = \hat{H}(T/\tau_{\hat{H}})$  und  $c(T) = \hat{C}(T/\tau_{\hat{H}})$  in der Zeit  $T = \tau_{\hat{H}} \cdot t$  lauten die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dT}h = -c \quad (52a)$$

$$\frac{d}{dT}c = \frac{1}{\varepsilon_{\text{tot}}} \cdot \frac{k_{\text{on}}}{\alpha} \left[ (S_0 + K_m - S_0 c) \left( h - \frac{E_0}{S_0 + K_m} c \right) - K_m c \right]. \quad (52b)$$

Die reduzierte Gleichung für  $h_{\text{red}}(T) = H_{\text{red}}(T/\tau_{\hat{H}})/H^{\text{max}}$  lautet

$$\frac{d}{dT}h_{\text{red}} = -q(h_{\text{red}}), \quad h_{\text{red}}(0) = 1. \quad (53)$$

Bezeichnen wir die rechte Seite von Gleichung (52a) mit  $f(h, c)$ , so gilt

$$\|D_h f(h, c)\| = 0 =: C_1,$$

$$\|D_c f(h, c)\| = 1 =: C_2,$$

$$\begin{aligned} \|Dq(h)\| &= \left\| \frac{S_0 + K_m}{2E_0} \left( 1 - \frac{S_0 h + K_m - E_0}{\sqrt{(S_0 h + K_m - E_0)^2 + 4K_m E_0}} \right) \right\| \\ &\leq \frac{S_0 + K_m}{E_0} =: C_3. \end{aligned}$$

Definieren wir  $\gamma = (S_0 + K_m)/E_0$ , so lautet die Abschätzung (12) für den Approximationsfehler

$$\|h(T) - h_{\text{red}}(T)\|^2 \leq e^{(2\gamma+1)T} \left( \varepsilon_{\text{tot}} + \frac{\gamma^2}{2\gamma+1} \varepsilon_{\text{tot}}^2 \right).$$

Beschränken wir  $\gamma$  auf einen Bereich

$$0 \leq \gamma \leq \gamma_0$$

für ein beliebiges  $\gamma_0 > 0$ , so konvergiert für  $\varepsilon_{\text{tot}} \rightarrow 0$  die Lösung der totalen Quasi-Steady-State Approximation (53) gleichmäßig auf jedem endlichen Zeitintervall  $[0, T_0]$  gegen die Lösung der vollen Gleichung (52). Für das ursprüngliche System lautet die Fehlerabschätzung

$$\|H(t) - H_{\text{red}}(t)\|^2 \leq S_0^2 \cdot e^{(2\gamma+1)k_{\text{cat}}/\gamma t} \left( \varepsilon_{\text{tot}} + \frac{\gamma^2}{2\gamma+1} \varepsilon_{\text{tot}}^2 \right).$$

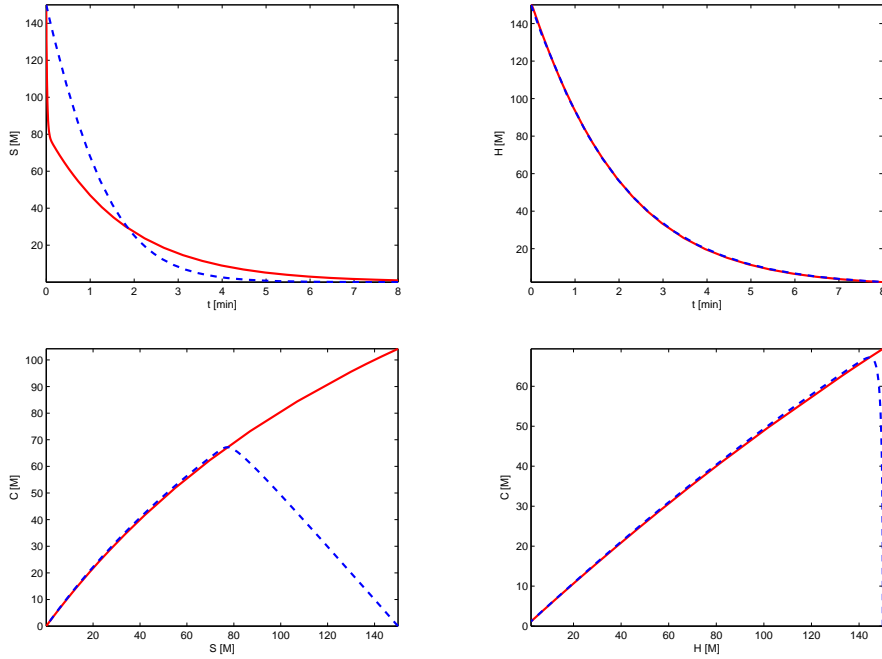


Abbildung 9: Gewöhnliche (links) und totale (rechts) Quasi-Steady-State Approximation. Die numerischen Lösungen der vollen Gleichungen sind jeweils blau gestrichelt, die der reduzierten Gleichungen jeweils rot dargestellt.

In Abbildung 9 sind numerische Lösungen für die gewöhnliche (Gleichung (36)) und totale (Gleichung (50)) Quasi-Steady-State Approximation für die Parameterwerte  $S_0 = 150$  [M],  $E_0 = 250$  [M],  $k_{\text{on}} = 0.1$  [M/min],  $k_{\text{off}} = 20$  [1/min] und  $k_{\text{cat}} = 1$  [1/min] dargestellt. Hier ist  $\varepsilon = E_0/K_m \approx 1.2$  und die Abbildung zeigt, dass die gewöhnliche Quasi-Steady-State Approximation tatsächlich kein gutes Ergebnis liefert. Für die totale Quasi-Steady-State Approximation hingegen ergibt sich  $\varepsilon_{\text{tot}} \approx 0.03$  und die approximative Lösung ist in sehr guter Übereinstimmung mit der Lösung der vollen Gleichung (49).

## 4 Zusammenfassung und Diskussion

Wir haben für allgemeine Systeme gezeigt, unter welchen Bedingungen wir die Quasi-Steady-State Approximation anwenden können, und beschrieben, wie man für ein System von Differentialgleichungen einen Parameter  $\varepsilon$  bestimmen kann, dessen Kleinheit eine vorliegende Zeitskalentrennung anzeigt. Nach Einführung einer neuen Zeit  $T = \tau_X \cdot t$  haben wir mit Hilfe einer oberen Schranke für den Approximationsfehler (Ungleichung (12)) in Korollar 2.4 die gleichmäßige Konvergenz  $x_\varepsilon \rightarrow x_{\text{red},\varepsilon}$  für  $\varepsilon \rightarrow 0$  auf jedem endlichen Zeitintervall  $[0, T_0]$  erhalten.

Wir betrachten erneut die Transformation von Ungleichung (12) auf die ursprüngliche Zeit  $t$ , also

$$\|X_\varepsilon(t) - X_{\text{red},\varepsilon}(t)\|^2 \leq e^{K\tau_X t} \left( \varepsilon \|Y_0 - q(X_0)\|^2 + \varepsilon^2 \frac{C_3^2}{K} \right).$$

Wir stellen fest, dass unter den Voraussetzungen von Korollar 2.4 keineswegs die Konvergenz  $X_\varepsilon \rightarrow X_{\text{red},\varepsilon}$  für  $\varepsilon = \tau_X/\tau_Y \rightarrow 0$  auf endlichen Zeitintervallen  $[0, t_0]$  gefolgert werden kann. Dieser problematische Fall tritt ein, wenn sowohl  $\tau_Y$  als auch  $\tau_X$  wachsen, jedoch  $\tau_Y$  schneller als  $\tau_X$ . Für dieses Szenario erweist sich der hier gewählte Ansatz als ungeeignet. Man müsste eine dritte Zeitskala als Referenz hinzunehmen.

Andererseits ist auch gar nicht gesagt, dass die Konvergenz der Approximation in der ursprünglichen Zeit  $t$  ein besseres Kriterium für die Anwendbarkeit der Quasi-Steady-State Approximation ist als die Konvergenz bezüglich der Zeit  $T$ . Kann ein System mittels Quasi-Steady-State Approximation auf ganz  $[0, \infty)$  gut approximiert werden, so ist darüber hinaus die Analyse des Systems in den beiden Zeiten äquivalent, denn es gilt offensichtlich

$$\sup_{t \geq 0} \|X_\varepsilon(t) - X_{\text{red},\varepsilon}(t)\| = \sup_{T \geq 0} \|x_\varepsilon(T) - x_{\text{red},\varepsilon}(T)\|.$$

Für die Gültigkeit der Michaelis-Menten Approximation haben wir die Bedingung

$$\varepsilon = \frac{E_0}{K_m} \ll 1$$

hergeleitet. Weiterhin haben wir gesehen, dass dies äquivalent zu der Bedingung  $\tilde{\varepsilon} = E_0/(S_0 + K_m) \ll 1$  von Segel und Slemrod in [SS89] ist, wenn man die weiteren Bedingungen beachtet, unter denen sie die Konvergenz der Approximation zeigen. Schließlich haben wir die totale Quasi-Steady-State Approximation, also die Quasi-Steady-State Approximation für die totale Substratkonzentration, betrachtet und für deren Gültigkeit die Bedingung

$$\varepsilon_{\text{tot}} = \frac{E_0}{K_m} \cdot \frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{on}} \left( K_m + E_0 + S_0 - \frac{E_0}{K_m} S_0 \right)} \ll 1$$

hergeleitet.

## Literatur

- [Hui13] HUISINGA, Wilhelm: *Introduction to Mathematical Modelling in Systems Biology*. 2013. – Vorlesungsskript, Universität Potsdam
- [KLW<sup>+</sup>09] KLIPP, Edda ; LIEBERMEISTER, Wolfram ; WIERLING, Christoph ; KOWALD, Axel ; LEHRACH, Hans ; HERWIG, Ralf: *Systems Biology*. New York : John Wiley and Sons, 2009
- [MM13] MICHAELIS, Leonor ; MENTEN, Maude L.: Die Kinetik der Invertinwirkung. In: *Biochem. Z.* 49 (1913), S. 333–369
- [PS08] PAVLIOTIS, Grigorios A. ; STUART, Andrew M.: *Multiscale Methods. Averaging and Homogenization*. New York : Springer Science+Business Media, LLC, 2008
- [PW10] PRÜSS, Jan W. ; WILKE, Mathias: *Gewöhnliche Differentialgleichungen und dynamische Systeme*. Basel : Springer, 2010
- [Seg72] SEGEL, Lee A.: Simplification and Scaling. In: *SIAM Review* 14 (1972), Nr. 4, S. 547–571
- [SS89] SEGEL, Lee A. ; SLEMROD, Marshall: The Quasi-Steady-State Assumption: A Case Study in Perturbation. In: *SIAM Review* 31 (1989), Nr. 3, S. 446–477
- [TE07] TZAFRIRI, A. R. ; EDELMANN, Elazer R.: Quasi-steady-state kinetics at enzyme and substrate concentrations in excess of the Michaelis-Menten constant. In: *Journal of Theoretical Biology* 245 (2007), S. 737–748

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Potsdam, den 14. April 2014

Florian Hildebrandt