4 Beispiele

4.1 Enzymkinetik

In diesem Abschnitt wollen wir uns mit einem Biochemischen Argument beschäftigen. Vorweg einige einfache bekannte Tatsachen zum Thema chemische Reaktionen. Bezeichnet man mit $a^\star$, $b^\star$, $c^\star$ die Konzentrationen (z.B. $mol/Liter$) von drei verschiedenen Substanzenm, so kann die chemische Reaktion, bei der die Reaktion von den Substanzen $a^\star$ und $b^\star$ die Substanz $c^\star$ ergibt, also

$$a^\star + b^\star \quad \to^{k_1} \quad c^\star \tag{4.1.1}$$

auf Grund des Massenwirkungsgesetzes durch die Differentialgleichungen

$$\frac{dc^\star}{dt^\star} = -k_1 a^\star b^\star, \qquad \frac{da^\star}{dt^\star} = k_1 a^\star b^\star, \qquad \frac{db^\star}{dt^\star} = k_1 a^\star b^\star \tag{4.1.2}$$

beschrieben werden. Die Reaktion findet also umso häufiger statt, umso mehr von der Substanz $a^\star$ und $b^\star$ vorhanden ist und umso größer die Reaktionsrate k_1 ist. Die Reaktionsraten können noch von zusätzlichen Parametern wie z.B. der Temperatur abhängen. Analog gilt für eine Reaktion, welche in beide Richtungen ablaufen kann

$$a^\star + b^\star \quad \to^{k_1}_{k_{-1}} \quad c^\star, \qquad \frac{dc^\star}{dt^\star} = -k_1 a^\star b^\star - k_{-1} c^\star. \tag{4.1.3}$$

Es gibt nun Reaktionen in der Biochemie, welche einer komplizierteren Dynamik unterliegen. Ein Ausgangsstoff $s^\star$, genannt Substrat soll in eine Produkt $p^\star$ umgesetzt werden. Die Reaktion ist aber sehr stark davon abhängig, ob und in welcher Menge ein bestimmter Stoff $e^\star$, genannt Enzym, vorhanden ist. Dann nämlich bildet sich ein Zwischenprodukt $c^\star$, genannt Komplex, an die gewünschte Reaktion besser abläuft. Der Komplex zerlegt sich also wieder in das Produkt und das Enzym. Das Enzym ist in der Gesamtreaktion nicht wirklich beteiligt, sondern hat die Rolle eines Katalysators. Insgesamt laufen also die Reaktionen

$$s^\star + e^\star \quad \to^{k_1}_{k_{-1}} \quad c^\star \quad \to^{k_2} p^\star + e^\star \tag{4.1.4}$$

ab. In From von Differentialgleichungen lesen sich diese Reaktionen

$$\frac{ds^\star}{dt^\star} = -k_1 s^\star e^\star + k_{-1} c^\star, \tag{4.1.5}$$

$$\frac{de^\star}{dt^\star} = -k_1 s^\star e^\star + k_{-1} c^\star + k_2 c^\star, \tag{4.1.6}$$

$$\frac{dc^\star}{dt^\star} = k_1 s^\star e^\star - k_{-1} c^\star - k_2 c^\star, \tag{4.1.7}$$

$$\frac{ds^\star}{dt^\star} = k_2 c^\star. \tag{4.1.8}$$

Am Beginn sei nur Substrat und ein weing Enzym, aber kein Komplex und kein Produkt vorhanden. Die entsprechenden Anfangsbedingungen bei $t^\star = 0$ lauten dann

$$s^\star(0) = \overline{s}, \qquad e^\star(0) = \overline{e}, \qquad c^\star(0) = 0, \qquad p^\star(0) = 0, \tag{4.1.9}$$

mit

$$\epsilon = \frac{\overline{e}}{\overline{s}} \ll 1. \tag{4.1.10}$$

Betrachtet man die Gleichungen (4.1.5)-(4.1.8) genauer, so sieht man, dass

$$\frac{d}{dt^\star}(e^\star + c^\star) = 0, \tag{4.1.11}$$

$$\frac{d}{dt^\star}(s^\star + c^\star + p^\star) = 0, \tag{4.1.12}$$

gilt und daher z.B. $e^\star$ und $p^\star$ eliminiert werden können

$$e^\star = \overline{e} - c^\star, \tag{4.1.13}$$

$$p^\star = \overline{s} - s^\star - c^\star. \tag{4.1.14}$$

Damit reduziert sich das ursprüngliche System zu

$$\frac{ds^\star}{dt^\star} = -k_1 s^\star(\overline{e} - c^\star) + k_{-1}c^\star, \tag{4.1.15}$$

$$\frac{dc^\star}{dt^\star} = k_1 s^\star(\overline{e} - c^\star) - k_{-1}c^\star - k_2 c^\star, \tag{4.1.16}$$

mit den Anfangsbedingungen

$$s^\star(0^\star) = \overline{s}, \qquad c^\star(0^\star) = 0^\star. \tag{4.1.17}$$

Nun zur Entdimensionalisierung und Skalierung des Systems. Erstellt man die "Dimensionsliste"

Variable	Dimension	Parameter	Dimension
$t^\star$	s	$\overline{s}$	$mol\, l^{-1}$
$s^\star$	$mol\, l^{-1}$	$\overline{e}$	$mol\, l^{-1}$
$c^\star$	$mol\, l^{-1}$	k_1	$mol^{-1}\, l\, s^{-1}$
		k_{-1}	s^{-1}
		k_2	s^{-1}

(4.1.18)

so kann man folgende Skalierung wählen

$$s = \frac{s^\star}{\overline{s}}, \qquad c = \frac{c^\star}{\overline{e}}, \qquad t = t^\star \overline{e} k_1. \tag{4.1.19}$$

Die Skalierung für $s^\star$ ist wohl einleuchtend. Die Skalierung von $c^\star$ ist mit (4.1.13) begründet, das die Summe aus Enzym und Produkt konstant sein muss. Die Zeitskalierung beruht auf der Tatsache, dass man jene Zeitskala verwendet, auf der die Reaktion des Substrats zum Enzym (mit Rate k_1) abläuft. Führt man die dimensionslosen Konstanten

$$\kappa = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 \overline{s}}, \qquad \lambda = \frac{k_2}{k_1 \overline{s}}, \tag{4.1.20}$$

ein, so ergeben sich die dimensionslosen Gleichungen zu

$$\dot{s} = -s + (s + \kappa - \lambda)c, \qquad s(0) = 1, \tag{4.1.21}$$

$$\epsilon \dot{c} = s - (s + \kappa)c, \qquad c(0) = 0, \tag{4.1.22}$$

Durch erstellen der "Dimensionsmatrix" hätten wir die Information erhalten, dass es drei relevante dimensionslose Parameter gibt.

Das Problem (4.1.21)-(4.1.22) stellt ein ebenes nichtlineares autonomes Differentialgleichungssystem dar. Wir wollen hier bei der Analyse die Tatsache verwenden, dass ϵ ein kleiner Parameter ist. Betrachet man die zugeörigen reduzierten Gleichungen

$$\dot{s_0} = -s_0 + (s_0 + \kappa - \lambda)c_0, \tag{4.1.23}$$

$$0 = s_0 - (s_0 + \kappa)c_0, \tag{4.1.24}$$

so sieht man, dass es ein Algebro-Differentialfgleichungssystem ist. Also liegt die Vermutung nahe, dass (4.1.21)-(4.1.22) ein singulär gestörtes Problem darstellt. Man kann nun mit (4.1.24) die Variable c_0 in (4.1.23) eliminieren, da $c_0 = \frac{s_0}{s_0+\kappa}$ gilt. Damit erhält man

$$\dot{s_0} = -\frac{\lambda s_0}{s_0 + \kappa} \tag{4.1.25}$$

mit (impliziter) Lösung

$$s_0 + \kappa \ln s_0 = \lambda t + q, \tag{4.1.26}$$

mit q als freier Konstante. Um die Anfangsbedingung $s_0(0) = 1$ zu erfüllen, wählt man $q = 1$. Allerdings bekommt man nun immer den Widerspruch

$$c_0(0) = \frac{s_0(0)}{s_0(0) + \kappa} = \frac{1}{1 + \kappa} \neq 0, \tag{4.1.27}$$

was die singuläre Gestörtheit des Problems unterstreicht. Die bisherige Analysis des regularen Problems wurde bereits von Michaelis und Menten[5] durchgeführt.

Wir vermuten also Grenzschichtverhalten bei $t = 0$, da sich dort zumindest c sehr schnell von der Anfangsbedingung $c(0) = 0$ auf einen anderen Wert ändern wird. Skaliert man nun also die Zeit um auf $\tau = \frac{t}{\epsilon^\alpha}$ und bezeichnet man $()' = \frac{d}{d\tau}$, so ergibt sich

$$\begin{aligned} S' &= \epsilon^\alpha(-S + (S + \kappa - \lambda)C), && (4.1.28) \\ \epsilon^{1-\alpha}C' &= S - (S + \kappa)C. && (4.1.29) \end{aligned}$$

Man stellt leicht fest, dass die signifikante Variable $\alpha = 1$ entspricht, also

$$\begin{aligned} S' &= \epsilon(-S + (S + \kappa - \lambda)C), && (4.1.30) \\ C' &= S - (S + \kappa)C, && (4.1.31) \end{aligned}$$

und damit im Grenzfall

$$\begin{aligned} S_0' &= 0, && (4.1.32) \\ C_0' &= S_0 - (S_0 + \kappa)C_0. && (4.1.33) \end{aligned}$$

Es ist also $S_0 = const$. Daher gibt es in der Grenzschicht keine Änderung in S und wir können gleich $S_0 = 0$ wählen (die Anpassung der Variablen s an den Anfangswert muss dann ohnedies von dem reduzierten Problem geleistet werden). Dann bleibt

$$C_0' = -\kappa C_0, \tag{4.1.34}$$

mit der Lösung $C_0(\tau) = C_0(0)e^{-\kappa\tau}$. Die freie Konstante $C_0(0)$ kann nun durch die Anfangsbedingung fixiert werden. Es ist also die Lösung unseres Systems annähernd durch

$$\begin{aligned} s(t) &\approx s_0(t) + S_0(\tfrac{t}{\epsilon}) &&= s_0(t), && (4.1.35) \\ c(t) &\approx c_0(t) + C_0(\tfrac{t}{\epsilon}) &&= \frac{s_0(t)}{s_0(t) + \kappa} + C_0(0)e^{-\kappa\frac{t}{\epsilon}}, && (4.1.36) \end{aligned}$$

gegeben. Die Anfangsbedingung für c fordert daher

$$0 = \frac{s_0(0)}{s_0(0) + \kappa} + C_0(0) = \frac{1}{1 + \kappa} + C_0(0), \qquad \Longrightarrow C_0(0) = -\frac{1}{1 + \kappa}. \tag{4.1.37}$$

[5] L. Michaelis und M.I. Menten, Die Kinetik der Invertinwirkung, *Biochem. Z*, 49, 333-369, 1913.

Damit ist das Problem (zumindest für den Anwender) zufriedenstellend gelöst.

Da das Problem eine ebenes autonomes Gleichungssystem darstellt, kann man es auch im Phasenraum diskutieren. Interessant für diese Anwendung ist nur der erste Quadrant. Es liegt ein stationärer Punkt bei $(s,c)=(0,0)$ vor. Die langsame Dynamik findet auf der Kurve $c=\frac{s}{s+\kappa}$ statt und zwar so, dass $\dot{s}<0$ gilt. Die schnelle Dynamik hingegen findet auf Geraden $s=const$ statt, wobei der Schnittpunkt mit der Kurve der langsamen Dynamik einen (stabilen) sationären Punkte im schnellen System darstellt. Damit ist die Dynamik vollkommen geklärt.

Der Anwender stellt sich die Frage, ob man an Hand von einfachen Versuchen die Reaktionskonstanten k_1, $k--1$, k_2 bzw κ und λ zurückrechnen kann. Das ist möglich, wenn man einige wenige Versuche mit unterschiedlicher Menge an Substrat durchführt und dabei die Produktion des Endproduktes beobachtet. Nach (**??**)-(**??**) und dem Wissen, dass die Enzymmenge (und damit die Menge an Komplex) sehr gering ist im Vergleich zum Substrat und zum Produkt, ist nämlich die Reaktionsrate am Anfangszeitpunkt

$$v^\star(0)=\frac{dp^\star}{dt^\star}(0)\approx-\frac{ds^\star}{dt^\star}(0)=-\frac{k_2k_1\overline{e}s^\star(0)}{k_1s^\star(0)+k_{-1}+k_2} \tag{4.1.38}$$

und damit die Geradengleichung

$$\frac{1}{v^\star(0)}=-\frac{1}{k_2\overline{e}}-\frac{k_{-1}+k_2}{k_2k_1\overline{e}}\frac{1}{s^\star(0)} \tag{4.1.39}$$

für $\frac{1}{v^\star(0)}$ als Funktion von $\frac{1}{s^\star(0)}$. Die Raten $v^\star(0)$ werden von der Kurve $p^\star(t^\star)$ als deren Steigung bei $t^\star=0$ abgelesen. Aus der Geraden kann man dann die Terme

$$\frac{1}{k_2\overline{e}}, \qquad \frac{k_{-1}+k_2}{k_2k_1\overline{e}} \tag{4.1.40}$$

sehr leicht ablesen. Daraus kann man (sofern man $\overline{e}$ kennt) k_2 und eine Beziehung zwischen k_1 und k_{-1} errechnen.

Intersante Erweiterungen ergeben sich, wenn zwei oder mehrere Reaktion mit ein und demselben Enzym ablaufen. Dann gibt es konkurrierende Prozesse, welche sich gegenseitige das Enzym streitig machen (siehe Buch von A.C. Fowler).

4.2 Ein Populationsmodell

In diesem Beispiel betrachten wir die Entwicklung einer Population, welche zusätzlich einem Störfaktor (z.B. ein Giftstoff) ausgesetzt sind, der sich mit der Zeit akkumuliert. Das bedeutet, dass die zeitliche Änderung einen zusätzlichen negativen Einfluss hat, welcher proportional dem Produkt der Population und dem Integral der Population von Beginn der Wirkung des Störfaktors bis zum aktuellen Zeitpunkt ist. Die entsprechende Differentialgleichung für die die Anzahl eine Spezies $u^\star$ ist durch

$$\frac{du^\star}{dt^\star} = au^\star - bu^{\star 2} - cu^\star \int_0^{t^\star} u^\star(s)ds, \qquad u^\star(0) = \overline{u}. \tag{4.2.1}$$

gegeben. Dabei ist a die Geburtsrate, b der Überbevölkerungsfaktor und c der Störfaktor des "Gedächnisterms". Bekannterweise beschreibt die Gleichung für $b = 0$, $c = 0$ exponetielles Wachstum. Hingegen hat man für $b \neq 0$, $c = 0$ einen stabilen stationäre Wert, gegen die die Population konvergiert. Nun lässt sich vermuten, dass für $c \neq 0$ der entsprechende Term zu Beginn keine Rolle spielt, für grösser werdendes $t^\star$ allerdings schon. Für grosse $t^\star$ sollte dieser Term dann dominieren und die Population aussterben lassen.

Zunächst aber zur Entdimensionalisierung. Wir Skalieren

$$t = t^\star \frac{c}{b}, \qquad u = u^\star \frac{b}{a} \tag{4.2.2}$$

Dies führt mit

$$\epsilon = \frac{ac}{b^2}, \qquad u_{ic} = \frac{\overline{u}b}{a} \tag{4.2.3}$$

auf die skalierte Gleichung

$$\epsilon \dot{u} = u - u^2 - u \int_0^t u(s)ds, \qquad u(0) = u_{ic}. \tag{4.2.4}$$

Wir betrachten nun den Fall $\epsilon \ll 1$. Dann lautet das reduzierte Problem

$$0 = u_0 - u_0^2 - u_0 \int_0^t u_0(s)ds, \tag{4.2.5}$$

und führt auf

$$\dot{u_0} = -u_0, \qquad \Longrightarrow \qquad u_0 = c_0 e^{-t}. \tag{4.2.6}$$

Das beschreibt nun sicherlich das Aussterben der Art nach langer Zeit. Nun ist die Frage, ob $c_0 = c_{ic}$ gilt und damit bereit das gesamte Verhalten der Lösung beschrieben ist. Wir sind allerdings der Meinung, dass es zu Beginn einen Anstieg in der Population geben sollte und erst später den Abfall auf Null. Um das zu verstehen, gehen wir auf die Zeitskala

$$\tau = \frac{t}{\epsilon}, \qquad U(\tau) = u(\epsilon\tau) \tag{4.2.7}$$

und erhalten schliesslich die Gleichung

$$U' = U - U^2 - \epsilon U \int_0^\tau U(s)ds, \tag{4.2.8}$$

und daher in führender Ordnung

$$U_0' = U_0 - U_0^2, \tag{4.2.9}$$

mit der Lösung

$$U_0(\tau) = \frac{1}{(\frac{1}{u_{ic}} - 1)e^{-\tau} + 1}. \tag{4.2.10}$$

Diese Lösung beschreibt also den Anstieg zu Beginn des Prozesses. Man wird daher in (4.2.6) die Konstante $c_0 = 1$ wählen, denn es soll

$$\lim_{\tau\to\infty} U_0(\tau) = u_0(0). \tag{4.2.11}$$

Daher haben wir als approximative Lösung

$$u(t) \approx U_0(\frac{t}{\epsilon}) + u_0(t) - u_0(0) = \frac{1}{(\frac{1}{u_{ic}} - 1)e^{-\frac{t}{\epsilon}} + 1} + e^{-t} - 1. \tag{4.2.12}$$