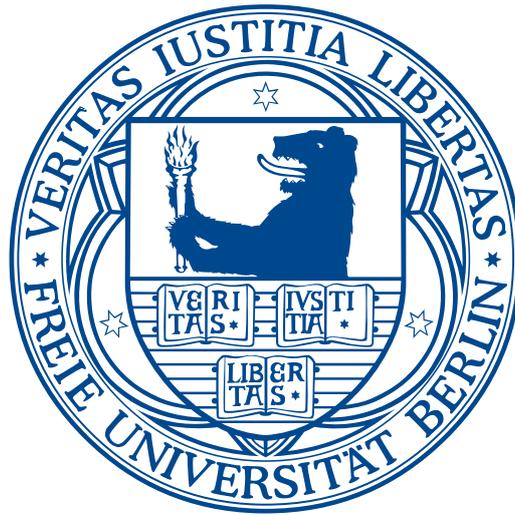


# Determinierende Knoten in regulatorischen Netzwerken



Masterarbeit am Institut für Mathematik  
Freie Universität Berlin

Dominik Otto

Erstgutachter: Prof. Dr. Bernold Fiedler  
Zweitgutachter: Dr. Stefan Liebscher

8. Dezember 2015

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Notation</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Verwendete Begriffe</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Vorangehende Resultate</b>	<b>7</b>
4.1	Abweichungen der Notation . . . . .	7
4.2	Zugrundeliegender Satz . . . . .	8
4.3	Konstruktion eines Gegenbeispiels . . . . .	8
4.4	Einfaches Gegenbeispiel . . . . .	9
4.5	Ursprünglicher Beweis und Erläuterung . . . . .	10
4.6	Vorschlag zur Reparatur von Satz 1 . . . . .	12
4.6.1	Minimale Zusatzvoraussetzung . . . . .	12
4.6.2	Einfache Zusatzvoraussetzung . . . . .	14
<b>5</b>	<b>Verallgemeinerung von Satz 1</b>	<b>15</b>
5.1	Hauptsatz . . . . .	16
5.2	Beweis des Hauptsatzes . . . . .	18
5.3	Alternative Form . . . . .	19
5.4	Determinierung ausschließen . . . . .	20
5.5	Vereinigung von determinierten Subsystemen . . . . .	21
<b>6</b>	<b>Beispiele</b>	<b>21</b>
6.1	Alternativer Beweis zu Satz 1 . . . . .	21
6.2	Kreise . . . . .	22

6.3	Diffusionssubnetze . . . . .	24
6.4	Chemische Reaktion . . . . .	27
<b>7</b>	<b>Fazit und Ausblick</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>34</b>
<b>9</b>	<b>Literatur</b>	<b>34</b>

## 1 Einleitung

Werden große regulatorische Netzwerke durch kontinuierliche gewöhnliche Differentialgleichungen modelliert, entstehen hochdimensionale Gleichungssysteme. Numerisches oder gar analytisches Lösen solcher Systeme ist in vielen Fällen schwierig oder unmöglich. Um Erkenntnisse über Interaktionen der verschiedenen Knoten zu nutzen und Rückschlüsse über den Gesamtzustand oder Einflussnahme anhand weniger Knotenpunkte zu gewinnen, bietet sich unter anderem das Konzept der determinierenden Knoten nach [Foiias] an. Wir bauen auf wichtige Grundlagen aus [Fiedler1] und [Mochizuki] auf, um eine Theorie weiter zu entwickeln, die dabei helfen soll, möglichst kleine Mengen von determinierenden Knoten in einem großen Netzwerk zu identifizieren. Außerdem nutzen wir ein erweitertes Konzept der determinierenden Knoten, die den Aspekt der Kontrolle mit sich bringen. Um Implikationen der aktuellen Erkenntnisse zu zeigen und weitere Werkzeuge zur schnellen und einfachen Identifikation determinierender Knoten bereit zu stellen, wenden wir die Resultate auf einige typische Teile gen-regulatorischer Netzwerke und Signaltransduktionsnetze an.

Von den fünf inhaltlichen Teilen der Arbeit, Sektion 3 ins 7, gehen wir im ersten Teil auf die formalen Definitionen von regulatorischen Netzwerken und anderen in der Arbeit verwendeten Begriffen ein. Im zweiten Teil beschäftigen wir uns mit vorangegangenen Resultaten aus [Fiedler1] und der Korrektur einer fehlenden Voraussetzung in Satz 1.4 der Veröffentlichung. Im dritten Teil stellen wir eine Verallgemeinerung des Theorems vor. Im vierten Teil der Arbeit diskutieren wir Implikationen der Verallgemeinerung für einige Klassen von Beispielsystemen. Zum Schluss geben wir ein Fazit und Ausblicke auf mögliche Fortsetzungen der Theorie.

## 2 Notation

Um Zweideutigkeit zu vermeiden, weisen wir hier auf verwendete, teils sehr gebräuchliche, Notationen hin.

$|\cdot|$  ist der Absolutbetrag für Zahlen, die 1-Norm für Vektoren und die Kardinalität für Mengen.

$\|\cdot\|_2$  ist die euklidische Norm.

$\|\cdot\|_\infty$  ist die Maximumsnorm.

$\mathcal{B}^n(r)$  ist ein  $n$ -dimensionaler euklidischer Ball mit Radius  $r$  um 0.

$\mathcal{B}_x^n(r)$  ist ein  $n$ -dimensionaler euklidischer Ball mit Radius  $r$  um  $x$ .

$[a, b]$  ist ein abgeschlossenes,  $(a, b)$  ein offenes,  $(a, b]$  und  $[a, b)$  ein halboffenes Intervall in  $\mathbb{R}$  von  $a$  bis  $b$ .

$\langle a_1, \dots, a_n \rangle$  ist die Menge aller Linearkombinationen der Vektoren  $a_1, \dots, a_n$ .

$A^T$  ist die transponierte Matrix  $A$ .

$\mathbb{R}^+$  sind die positiven reellen Zahlen ohne die 0.

## 3 Verwendete Begriffe

Sei  $I = \{1, \dots, N\}$  und  $\dot{z}(t) = F(t, z)$  mit  $z \in \mathbb{R}^{|I|}$ . Ein **regulatorisches Netzwerk** ist ein solches Gleichungssystem in der Form

$$\dot{z}_k = F_k(t, z_k, z_{I_k}), \quad k \in I, I_k \subseteq I. \quad (3.1)$$

Wir wollen Begriffe und Definitionen der Graphentheorie verwenden und bezeichnen Elemente der Menge  $I$  als **Knoten**. Außerdem sagen wir, es existiert eine **gerichtete Kante** von  $i \in I$  nach  $j \in I$ , falls  $\frac{\partial}{\partial i} F_j(t, z) \neq 0$  für ein  $(t, z)$ . Existiert eine gerichtete Kante von  $i$  nach  $j$ , so nennen wir  $i$  den **Vorgänger** von  $j$ . Die Menge aller Vorgänger eines Knotens  $k$  bezeichnen wir mit  $I_k$ . Ein **gerichteter Pfad** ist ein Tupel von paarweise verschiedenen Knoten  $(i_1, \dots, i_n)$ , wobei  $i_{k-1}$  Vorgänger von  $i_k$  ist. Als „Feedback Loop“ oder **gerichteten Kreis** bezeichnen wir einen gerichteten Pfad, in dem  $i_n$  Vorgänger von  $i_1$  ist. Wir verwenden hier bewusst eine Definition von Kreisen aus der Graphentheorie und nicht die der Zyklen. Eine Teilmenge von Knoten  $D$  zu einem Netzwerk mit Knoten  $I$  wird als Menge von „Feedback

Vertices“ oder **Rückkopplungsknoten** bezeichnet, wenn  $I \setminus D$  keinen gerichteten Kreis enthält. Das Tupel aus Knoten  $I$  und gerichteten Kanten nennen wir einen Interaktionsgraphen von (3.1). Ein solcher Graph heißt **stark zusammenhängend**, falls für jedes Paar von Knoten  $a, b \in I$  zwei gerichtete Pfade  $(a, \dots, b)$  und  $(b, \dots, a)$  existieren.

An einigen Stellen wollen wir **Dissipativität** voraussetzen, d.h. es existiert eine **Dissipativitätskonstante**  $C \in \mathbb{R}$ , sodass

$$\forall z_0 =: z(0) \quad \exists t_0 \quad , \text{ sodass } t \geq t_0 \quad \Rightarrow \quad \|z(t)\|_2 \leq C.$$

Diese etwas abstrakte Voraussetzung kann biologisch motiviert werden. Wenn  $z(t)$  Konzentrationen repräsentiert, so entspricht  $|z(t)|$  der Gesamtmasse oder dem Gesamtvolumen des zu untersuchenden Systems. Ist dafür nach genügender Zeit eine obere Schranke zu finden, so ist das System dissipativ.

Der Begriff **Subsystem**  $D$  soll ein reduziertes ODE bezeichnen, in dem nur die Dynamiken auf einer reduzierten Menge von Knoten  $D \subset I$ , also  $\dot{z}(t)_D = F_D(t, z_{I_D}(t), z_D(t))$  mit festgelegten Parametern  $z_{I_D}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{|I_D|}$ , modelliert werden.

In vorangehenden Arbeiten zu regulatorischen Netzwerken wie [Fiedler1] wurde außerdem **Selbstzerfall** vorausgesetzt. Unter Selbstzerfall eines Knotens in einem Netzwerk versteht man einen strikt negativen Effekt auf seinen eigenen Wert, sprich  $\partial_{z_k} F_k < 0$ . Es erscheint notwendig, diese Selbstabhängigkeit gegebenenfalls durch eine negative obere Schranke abzuschätzen. Da insbesondere nicht-autonome  $F$  nicht nur auf einem Kompaktum ausgewertet werden, benötigen wir dazu eine stärkere Form des Selbstzerfalls. Wir nennen einen Knoten  $k$  also **gleichmäßig selbst zerfallend**, falls ein  $a_0 \in \mathbb{R}$  existiert, sodass  $\partial_{z_k} F_k(t, z) \leq a_0 < 0$  für alle  $t \in [t_0, \infty)$  und  $z$  des untersuchten Teil des Phasenraums.

Selbstzerfall wurde genutzt, um zu zeigen, dass der Zeitkurs eines Knotens nach genügend langer Zeit ausschließlich von seinen Vorgängern determiniert wird. In dieser Arbeit wollen wir ab Sektion 5 eine etwas allgemeinere Voraussetzung nutzen, um zu zeigen, wann ein Subsystem  $D$  von der Vereinigung aller Vorgänger seiner Elemente in  $I \setminus D$  determiniert wird.

Genauer verstehen wir unter **Determinierung** einer Menge von Knoten  $B$  durch eine Menge von Knoten  $A$ , dass für zwei reellwertige Lösungen  $z(t), \tilde{z}(t)$  des Systems folgende Implikation gilt:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z_A(t) - \tilde{z}_A(t) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} z_B(t) - \tilde{z}_B(t) = 0 \quad (3.2)$$

Man spricht bei einer Menge  $\tilde{I}$  von **determinierenden Knoten** eines Systems  $I$ , falls  $I$  durch  $\tilde{I} \subset I$  determiniert wird. Der Begriff wurde erstmals von [Foias] mit dieser Bedeutung belegt.

Die Beweise in dieser Arbeit wie auch in [Fiedler1] weisen eine noch **stärkere Form von Determinierung** nach. Wenn im Folgendem von Determinierung die Rede ist, so ist damit gemeint, dass die Implikation (3.2) auch für Subsysteme  $B$  gilt. Sprich

$$\dot{z}_B(t) = \tilde{F}(t, z_A(t), z_B(t)) := F_B(t, z(t)), \quad (3.3)$$

wobei  $z_A(t) \in C^0$  frei wählbar ist. Das heißt auch, wenn wir eine Menge  $A$  von determinierenden Knoten gefunden haben, so bleibt  $A$  determinierend für alle möglichen Dynamiken  $\dot{z}_A(t) = F'_A(t, z(t))$  oder Störungen der Dynamiken auf den Knoten in  $A$ .

## 4 Vorangehende Resultate

Wir wollen uns Satz 1.4. von [Fiedler1] genauer betrachten. Der Satz beschreibt, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine Menge von Rückkopplungsknoten in einem regulatorischen Netzwerk gleichzeitig eine Menge von determinierenden Knoten ist. Eine wichtige Voraussetzung ist dabei gleichmäßiger Selbstzerfall. In der verwiesenen Definition des vorausgesetzten Selbstzerfalls wird allerdings keine gleichmäßige obere Schranke verlangt. In diesem Teil der Arbeit wollen wir ausgedehnt auf die Konsequenzen und Möglichkeiten einen solchen Fehler zu korrigieren, eingehen.

### 4.1 Abweichungen der Notation

Um Konsistenz der Notation mit den Verallgemeinerungen im Teil 5 dieser Arbeit zu gewährleisten, verwenden wir hier eine leicht abgewandelte aber äquivalente Formulierung. In [Fiedler1] wird ein modifizierter Interaktionsgraph verwendet. Genauer erzeugt  $\frac{\partial}{\partial z_k} F_k \neq 0$  keine Kante. Wenn allerdings für ein Knoten  $k$  gilt  $\frac{\partial}{\partial z_k} F_k \leq 0$  und Selbstzerfall somit nicht erfüllt ist, wird eine Schleife eingezeichnet. Eine solche Schleife qualifiziert als Kreis und der Knoten ist damit in jeder Menge von Rückkopplungsknoten. Des Weiteren wird  $\frac{\partial}{\partial z_k} F_k$  aufgeteilt in den Effekt über diese eingefügte Kante  $\frac{\partial}{\partial \zeta_k} F_k$  und den restlichen Effekt auf sich selbst  $\partial_1 F_k$ , sodass  $\frac{\partial}{\partial z_k} F_k = \partial_1 F_k + \frac{\partial}{\partial \zeta_k} F_k$ . Der Effekt der Kante kann nun so gewählt werden, dass eine Form des Selbstzerfalls  $\partial_1 F_k < 0$  erfüllt ist. Da  $k$  allerdings ohnehin in jeder Menge von Rückkopplungsknoten liegt, ist dies für die Beweisführung nicht notwendig.

Im Teil 5 der Arbeit ersetzen wir Selbstzerfall durch eine andere Bedingung und eine Modifikation des Interaktionsgraphen wie in [Fiedler1] ist nicht mehr möglich. Damit kein Bruch in der Notation entsteht, passen wir diese

in den zugrundeliegenden Resultaten leicht an. Wir modifizieren den Interaktionsgraphen nicht, verlangen allerdings Selbstzerfall lediglich von allen Knoten, die außerhalb der ausgewählten Menge von Rückkopplungsknoten liegen. Da eine Menge von Rückkopplungsknoten nach Hinzufügen eines beliebigen Knotens weiterhin eine Menge von Rückkopplungsknoten bleibt, ändert sich nur wenig an der Formulierung. An dieser Stelle wollen wir außerdem bemerken, dass eine Schleife durch  $\frac{\partial}{\partial z_k} F_k \leq 0$  nach der hier gewählten Definition von Kreisen kein Kreis ist.

## 4.2 Zugrundeliegender Satz

Wir beziehen uns auf Satz 1.3 aus [Fiedler1]. Eine äquivalente Formulierung ist die Folgende:

**Satz 1.** *In einem dynamischen System (3.1) mit einer Menge von Rückkopplungsknoten  $D \subset I$ , für das folgende Voraussetzungen erfüllt sind*

1. *Die Nichtlinearitäten  $F, F_z \in C^0$  sind stetig;*
2. *Das System ist dissipativ;*
3. *Es gilt Selbstzerfall auf allen Knoten  $k \in I \setminus D$ :*

$$\frac{\partial}{\partial z_k} F_k < 0;$$

*ist  $D$  eine Menge von determinierenden Knoten.*

## 4.3 Konstruktion eines Gegenbeispiels

Sei  $z(t)_I = \tilde{z}(t)_I$ ,  $z(\tau_0) \neq \tilde{z}(\tau_0)$  für ein  $\tau_0$  und  $d := \|z(\tau_0) - \tilde{z}(\tau_0)\|_2$ .

Wir setzen  $y(t) := z(\theta(t))$  und die Dynamik, an der Satz 1 ohne gleichmäßigen Selbstzerfall scheitert, ist definiert durch

$$\dot{y}(t) = \dot{\theta}(t)F(\theta(t), y(t)) =: F'(t, y(t)), \quad (4.1)$$

wobei  $\theta(t) := \tau_0(1 - e^{-t})$  oder eine andere ausreichend reguläre Funktion  $\theta: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  mit strikt positiver Zeitableitung und der Eigenschaft  $\lim_{t \rightarrow \infty} \theta(t) = \tau_0$  sei. Es gilt

$$\frac{\partial}{\partial y} F'(t, y(t)) = \dot{\theta}(t) \frac{\partial}{\partial z} F(\theta(t), z(\theta(t))).$$

#### 4.4 Einfaches Gegenbeispiel

---

Da  $\theta$  eine glatte Funktion ist, erfüllt auch (4.1) die Anforderungen an die Stetigkeit von Satz 1. Selbstzerfall ist weiterhin erfüllt, da  $\dot{\theta}(t)$  ein strikt positiver Faktor ist.

Um Dissipativität zu gewährleisten, erlauben wir nur Startwerte innerhalb eines Balls, in dem alle Lösungen nach  $t_0 < \tau_0$  einen Ball mit Radius  $C \in \mathbb{R}^+$  nicht mehr verlassen.

Die Trajektorien von  $y$  liegen vollständig in den Trajektorien von  $z$  und werden im System (4.1) lediglich mit einer anderen Geschwindigkeit durchlaufen. Das Entscheidende bei dieser Konstruktion ist, dass der Zustand des Originalen Systems zum Zeitpunkt  $\tau_0$  bei gleichem Startwert von (4.1) nie erreicht wird.

Sei nun  $y(0) = z(0)$  und  $\tilde{y}(0) = \tilde{z}(0)$ . Es gilt

$$|y(t) - \tilde{y}(t)| = |z(\theta(t)) - \tilde{z}(\theta(t))| \xrightarrow{t \rightarrow \infty} |z(\tau_0) - \tilde{z}(\tau_0)| = d \neq 0,$$

obwohl  $y(t)_I = \tilde{y}(t)_I$ . Das ist ein Widerspruch zur Behauptung,  $I$  sei determinierend.

#### 4.4 Einfaches Gegenbeispiel

Zusätzlich wollen wir hier noch ein konkretes Gegenbeispiel liefern. Dieses Beispiel entspricht nicht der oben beschriebenen Konstruktion, sondern zeigt nur einen ausgewählten Fall, in dem eine Menge von Rückkopplungsknoten nicht stark determinierend ist.

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= e^{-t} \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} z(t) \\ z(t) &= \begin{pmatrix} z_1(t) \\ z_2(t) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Offensichtlich ist  $I = \{1\}$  eine Menge von Rückkopplungsknoten und die verlangten Voraussetzungen an Stetigkeit und Selbstverfall sind erfüllt. Man beachte, dass unsere etwas eigene Definition von Kreisen die Abhängigkeit eines Knotens von sich selbst nicht als Kreis wertet. Um auch Dissipativität zu gewährleisten, erlauben wir nur Startwerte  $|z(0)| < 1$ . Da  $I$  laut Satz 1 stark determinierend sein soll, können wir frei wählen, wie sich  $z_1(t)$  verhält. Sei also  $z_1(t) = 0$ . Die resultierende Differentialgleichung  $\dot{z}_2(t) = -e^{-t} z_2(t)$  hat die Lösung

$$z_2(t) = \exp(e^{-t}) \frac{z_2(0)}{e} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \frac{z_2(0)}{e}.$$

Das Langzeitverhalten von  $z(t)$  hängt somit vom Startwert ab und wird nicht vom Knoten 1 determiniert.

## 4.5 Ursprünglicher Beweis und Erläuterung

Um zu zeigen, dass es sich bei einer Menge von Rückkopplungsknoten  $D$  um determinierende Knoten handelt, macht sich der Beweis zu Nutzen, dass der verbleibende Graph  $I \setminus D$  ein Wald ist und somit eine partielle Ordnung  $\preceq$  seiner Knoten definiert. Das heißt  $i \in I_k \rightarrow i \preceq k$ . Per Induktion durchlaufen wir die Knoten des verbleibenden Graphen in einer Reihenfolge, sodass ein Vorgänger in dieser Reihenfolge  $k$  von  $k + 1$  auch der partiellen Ordnung  $k \preceq k + 1$  gerecht wird. Unsere Induktionsannahme besteht darin, dass alle vorangehenden Knoten bis zu einem bestimmten Knoten in dieser Reihenfolge bereits zu einer eindeutig bestimmten Lösung konvergieren. Den Induktionsanfang machen alle Knoten der Menge  $D$ . Da wir zeigen wollen, dass diese determinierend sind, setzen wir voraus, dass die verschiedenen Zeitkurse  $z$  und  $\tilde{z}$  auf den Knoten  $D$  bereits gegeneinander konvergieren. Im folgenden beschränken wir uns also auf den Beweis des Induktionsschritts. Dazu betrachten wir die Differenz

$$\tilde{z}(t) - z(t) =: w(t)$$

von zwei möglichen Lösungen  $\tilde{z}$  und  $z$  des dynamischen Systems (3.1), die bereits auf allen Knoten  $j \prec k$  gegen 0 konvergiert. Es gilt

$$\dot{w}(t) = F(t, \tilde{z}(t)) - F(t, z(t)) = \int_0^1 \frac{\partial}{\partial \vartheta} F(t, z(t) + \vartheta w(t)) d\vartheta.$$

Der Phasenraum ist  $\mathbb{R}^N$  und somit konvex. Nach Anwendung der Kettenregel erhalten wir die lineare nicht autonome gewöhnliche Differentialgleichung

$$\dot{w}(t) = A(t)w(t), \tag{4.2}$$

wobei  $A(t) = \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z} F(t, z(t) + \vartheta w(t)) d\vartheta$  und  $\frac{\partial}{\partial z} F$  die Jacobimatrix bezeichnet. Wir können also einzelne Koordinaten von  $\dot{w}$  schreiben als

$$\dot{w}_k(t) = -a_k(t)w_k(t) + b_k^T(t)w_{I_k}(t), \tag{4.3}$$

wobei

$$a_k(t) = - \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z_k} F_k(t, z(t) + \vartheta w(t)) d\vartheta$$

sprich die negativen Diagonaleinträge der Jacobimatrix sind und

$$b_k(t) = \left( \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z_j} F_k(t, z(t) + \vartheta w(t)) d\vartheta \right)_{j \in I_k} \tag{4.4}$$

Vektoren der Einträge der  $k$ -ten Zeile der Matrix  $A(t)$  sind, die nicht gleich 0 oder ein Eintrag der Diagonalen sind. Daher ist das Skalarprodukt  $b_k^T(t)w_{I_k}(t)$

äquivalent mit dem Skalarprodukt der  $k$ -ten Zeile von  $A(t)$  mit  $w(t)$  minus  $-a_k(t)w_k(t)$ .

Im nächsten Schritt wird nun ursprünglich aus Selbstzerfall und Dissipativität geschlussfolgert, dass für jedes  $k$  die Schranken  $a_0 \in \mathbb{R}^+$  und  $b_0 \in \mathbb{R}^+$  existieren, sodass

$$0 < a_0 \leq a_k(t); \quad \|b_k(t)\|_2 \leq b_0. \quad (4.5)$$

Es ist klar, dass die  $a_k(t)$  aufgrund des Selbstzerfalls positiv sind. Außerdem wird  $\frac{\partial}{\partial z_j} F_k(t, z)$  wegen der Dissipativität ab einem Zeitpunkt  $t_0$  nur noch auf einem Kompaktum in der  $z$ -Koordinate ausgewertet und ist somit für jeden Zeitpunkt  $t$  und für autonome Systeme auch zu jedem anderen Zeitpunkt beschränkt. Es ist allerdings nicht sichergestellt, dass dieser Term auch für nicht autonome Systeme und Zeiten  $t > t_0$  beschränkt ist. Dies ist allerdings notwendig, da im weiteren Verlauf des Beweises Grenzwerte des Terms für  $t \rightarrow \infty$  untersucht werden. Dieser Umstand wurde offensichtlich bedacht, da in Satz 1 auch von *gleichmäßigem* Selbstzerfall die Rede ist. In der zugehörigen Definition wurde diese wichtige Zusatzvoraussetzung allerdings nicht gemacht.

Ähnliches gilt auch für die obere Schranke von  $\|b_k(t)\|_2$ . Auch hier reicht Dissipativität allein nicht aus, um die Einträge der Jacobimatrix für alle Zeiten  $t$  zu beschränken.

Um den Beweis hier zu vervollständigen und die Notwendigkeit dieser Abschätzungen zu zeigen, nehmen wir vorerst an, dass (4.5) gilt. Zunächst wenden wir Variation der Konstante auf die Gleichung (4.3) an. O.b.d.A. soll  $0 = t_0$  die gleichnamige Variable aus der Voraussetzung der Dissipativität für den gewählten Startwert  $z_0$  sein.

$$\begin{aligned} w_k(t) &= \exp\left(-\int_0^t a_k(s) ds\right) w_k(0) \\ &\quad + \int_0^t \exp\left(-\int_s^t a_k(\theta) d\theta\right) b_k^T(s) w_{I_k}(s) ds \end{aligned} \quad (4.6)$$

Zuletzt wenden wir die Dreiecksungleichung und die oben genannten Schranken an, um den Betrag der Differenz  $w_k$  folgendermaßen einzuschränken.

$$|w_k(t)| \leq \exp\left(-\int_0^t a_0 ds\right) |w_k(0)| + \sum_{i \in I_k} \int_0^t \exp\left(-\int_s^t a_0 d\theta\right) b_0 |w_i(s)| ds$$

Lassen wir  $t$  nun gegen unendlich laufen, so ist klar, dass der erste Summand verschwindet. Für alle weiteren Summanden gilt durch den Satz der majorisierten Konvergenz mit der Beschränkung von  $w$  durch Dissipativität und

## 4.6 Vorschlag zur Reparatur von Satz 1

---

durch die Induktionsvoraussetzung  $\lim_{t \rightarrow \infty} w_i(t) = 0$  für alle  $i \in I_k$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t e^{-a_0(t-s)} b_0 |w_i(s)| ds = -b_0 \int_0^\infty e^{-sa_0} \lim_{t \rightarrow \infty} |w_i(t-s)| ds = 0$$

und somit die Induktionsbehauptung

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w_k(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_k(t) - z_k(t) = 0.$$

### 4.6 Vorschlag zur Reparatur von Satz 1

Um die Schlussfolgerungen von Satz 1 auf möglichst viele Systeme anwenden zu können, ist es erstrebenswert, möglichst wenig zusätzlich zu verlangen, um den Beweis zu Satz 1 zu reparieren. Wie sich im Teil 4.6.1 zeigen wird, hat eine solche minimale Zusatzvoraussetzung eine recht komplizierte Form. Um Prüfbarkeit der Voraussetzungen zu gewährleisten, finden wir in 4.6.2 einen Kompromiss zwischen Einfachheit und Schwäche.

#### 4.6.1 Minimale Zusatzvoraussetzung

Es stellt sich die Frage, was nötig ist, um die Konvergenz von  $w_k$  im Beweis aus Sektion 4.5 zu zeigen. Alle Umformungen bis zur Gleichung (4.6) sind exakt und verwenden ausschließlich Voraussetzungen an die Regularität von  $F$ . Um also herauszuarbeiten, was eine minimale oder möglichst schwache Zusatzvoraussetzung sein könnte, setzen wir an dieser Stelle an und beginnen mit der Untersuchung der Konvergenz des ersten Summanden von (4.6):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \exp\left(-\int_0^t a_k(s) ds\right) w_k(0) \quad (4.7)$$

Durch Selbsterfall ist das Vorzeichen von  $a_k$  stets positiv. Daher konvergiert das Integral im Exponenten entweder gegen eine negative Zahl oder divergiert gegen  $-\infty$  und der Summand verschwindet. Gilt  $w_k(0) \equiv 0$  so ist der Grenzwert trivialerweise auch 0. Da das System für alle möglichen Startwerte determiniert werden soll, müsste dies allerdings auch für  $w_k(0) \neq 0$  gelten.

Da sowohl  $a_k$  als auch  $b_k$  von den Startwerten  $z(0)$  und  $\tilde{z}(0)$  abhängen, könnte man annehmen, dass es Startwerte gibt, für die (4.7) nicht verschwindet, sondern erst durch den zweiten Summanden in (4.6) ausgelöscht wird. Dies können wir allerdings durch folgende Fallunterscheidung ausschließen.

*Fall 1:*  $w_{I_k} \equiv 0$ , sprich  $\lim_{t \rightarrow \infty} w_k(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \exp\left(-\int_0^t a_k(s) ds\right) w_k(0)$ .

Zuerst machen wir darauf aufmerksam, dass durch die Wahl von  $w_J \equiv 0$  auf den determinierenden Knoten  $J$  und  $w_i(0) = 0$  für alle  $i \preceq k$  impliziert wird, dass  $w_i \equiv 0$  für alle  $i \preceq k$ . Dazu verweisen wir auf die Darstellung (4.2) von  $\dot{w}$  und die Tatsache, dass ein Knoten nur von seinen Vorgängern in der partiellen Ordnung  $\preceq$  abhängen kann.

Nun betrachten wir für eine beliebige Lösung  $z(t)$  und ein  $k \in I$  mit einer Lösung  $z^\epsilon(t)$ , sodass

$$z^\epsilon(0) := z(0) + \epsilon \cdot e_k,$$

wobei  $e_k$  der kanonische Einheitsvektor der  $k$ -ten Dimension ist. Da wir die Dynamiken auf den determinierenden Knoten  $J$  frei wählen können, sei  $z_j^\epsilon(t) = z_j(t)$ . Wir untersuchen jetzt  $w^\epsilon(t) := z^\epsilon(t) - z(t)$ .

Es ist klar, dass  $w_i^\epsilon \equiv 0$  für alle  $i \preceq k - 1$  und somit  $w_{I_k}^\epsilon \equiv 0$ . Somit muss laut der Darstellung (4.6) der Term (4.7) verschwinden, damit der Knoten  $k$  weiterhin determiniert wird. Es muss also gelten

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t a_k(s) ds = \infty. \quad (4.8)$$

Da  $w_i^\epsilon \equiv 0$  für alle  $i \preceq k - 1$  und  $F_k$  nur von  $z_k$  und den Konzentrationen der Vorgänger von  $k$  abhängt, lässt sich  $a_k$  vereinfacht formulieren:

$$a_k(t) = - \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z_k} F_k(t, z(t) + \vartheta w_k^\epsilon(t) e_k) d\vartheta$$

$a_k(t)$  gibt also den durchschnittlichen negativen Einfluss des  $k$ -ten Knoten auf sich selbst (Selbsterfallsrate) über die Linie  $\{z(t) + \vartheta w_k^\epsilon(t) e_k \mid \vartheta \in [0, 1]\}$  an. Das Integral über diesem Durchschnitt muss für beliebig kleine  $w_k^\epsilon$  und beliebige  $z$  divergieren. Daher divergiert das Integral über eine einzelne Lösung,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t \frac{\partial}{\partial z_k} F_k(s, z(s)) ds$$

fast überall, sprich für fast alle Lösungen  $z$ . Dies bedeutet insbesondere, dass  $\int_0^t a_k(s) ds$  für jedes Paar, sich unterscheidenden Lösungen  $\tilde{z}, z$  für  $t \rightarrow \infty$  divergieren muss, auch im Fall  $w_{I_k} \neq 0$ . Das ist die erste minimale Zusatzvoraussetzung.

*Fall 2:*  $w_{I_k} \neq 0$ .

Damit  $w_{I_k} \neq 0$  müssen sich  $\tilde{z}$  und  $z$  unterscheiden. Wie bereits in Fall 1 erörtert, muss das Integral über  $a_k$  stets divergieren und Term (4.7) stets

verschwinden. Damit  $w_k$  also gegen 0 konvergiert, muss zwangsläufig auch

$$\begin{aligned} & \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t \exp\left(-\int_s^t a_k(\theta) d\theta\right) b_k^T(s) w_{I_k}(s) ds \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^\infty \exp\left(-\int_0^s a_k(t-\theta) d\theta\right) b_k^T(t-s) w_{I_k}(t-s) ds \end{aligned} \quad (4.9)$$

verschwinden. Der erste Faktor im Integral ist durch 1 nach oben beschränkt, da  $a_k$  strikt positiv ist. Sind die Einträge von  $b_k$  gleichmäßig beschränkt, so lässt sich an dieser Stelle der Satz von der majorisierten Konvergenz anwenden und da dank der Induktionsvoraussetzung für alle  $s$  gilt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \exp\left(-\int_0^s a_k(t-\theta) d\theta\right) b_k^T(t-s) w_{I_k}(t-s) = 0,$$

verschwindet das gesamte Integral.

Wie in (4.4) erkennbar, sind die Einträge von  $b_k$  nur der Durchschnitt über partielle Ableitungen, die laut Voraussetzung stetig sind. Daher ist  $b_k$  lokal beschränkt. Es ist durchaus möglich, dass es dynamische Systeme gibt, für die  $\lim_{t \rightarrow \infty} |b_k| = \infty$  und (4.9) dennoch konvergiert, wenn die anderen Faktoren genügend schnell gegen 0 konvergieren, um die Divergenz von  $b_k$  auszugleichen. Man könnte also eine maximale Divergenzrate für die Einträge von  $b_k$  in Abhängigkeit der Konvergenz von  $w_{I_k}$  und  $a_k$  erlauben, ohne die Konvergenz von  $w_k$  zu gefährden. Dies würde bedeuten, dass die partiellen Ableitungen  $\frac{\partial}{\partial z_i} F_j(t)$ ,  $i \neq j$  für große Zeiten beliebig groß werden dürften. Dies ist allerdings nicht nur biologisch unsinnig, sondern auch mathematisch schlecht prüfbar. Wir werden deshalb nicht versuchen, eine minimale Zusatzvoraussetzung für  $b_k$  zu formulieren. In der folgenden Sektion wollen wir uns stattdessen darauf konzentrieren, eine möglichst leicht prüfbare Zusatzvoraussetzung zu finden, ohne viele weitere dynamische Systeme auszuschließen.

#### 4.6.2 Einfache Zusatzvoraussetzung

Wir wollen die oben als hinreichend festgestellte Voraussetzung der Beschränktheit von  $b_k$  erreichen und legen daher fest, dass ein  $b_0 \in \mathbb{R}^+$  existieren muss, sodass

$$\left\| \frac{\partial}{\partial z} F(t, z) \right\|_\infty \leq b_0. \quad (4.10)$$

Außerdem wollen wir, dass jedes  $a_k$  eine strikt positive untere Schranke  $a_0$  besitzt, also verlangen wir die Existenz eines  $a_0 \in \mathbb{R}^+$ , sodass

$$a_0 \leq -\partial_{z_k} F_k(t, z). \quad (4.11)$$

Beide Zusatzvoraussetzungen sollen erfüllt sein für alle  $t \in [t_0, \infty)$  und  $\|z\|_2 \leq C$ , wobei  $C$  die Dissipativitätskonstante ist. Somit gilt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t a_k(s) ds \geq \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t a_0 ds = \infty$$

und die oben festgestellten minimale Zusatzvoraussetzung an  $a_k$  ist erfüllt.

Man könnte vermuten, dass sich diese Voraussetzung schlecht prüfen lässt. Eine naheliegende Methode wäre  $\partial_{z_k} F_k(t, z)$  für alle  $(t, z) \in [t_0, \infty) \times \mathcal{B}^N(C)$  auf eine obere Schranke  $-a_0$  zu testen. Um derartigen Aufwand zu vermeiden, wollen wir hier kurz auf ein Lemma hinweisen, welche diese Prüfung vereinfachen könnte.

Jede nicht autonome Dynamik  $F(t, z)$  lässt sich in der Form  $F'(\theta(t), z)$  schreiben, wobei  $\theta: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^k$  für ein bestimmtes  $k$  einem Vektor aller zeitlich variablen Parameter entspricht. Es ist zu beachten, dass weder  $F': \mathbb{R}^k \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$  noch  $\theta: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^k$  eindeutig bestimmt sind.

**Lemma 1.** *Existiert für ein dissipatives dynamisches System  $\dot{z}(t) = F(t, z)$  mit Selbsterfall ein  $F': \mathbb{R}^k \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$  und  $\theta: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^k$ , sodass  $F(t, z) = F'(\theta(t), z)$  und  $t > s_0 \rightarrow \|\theta(t)\|_2 < D$  für ein  $(s_0, D) \in \mathbb{R}^2$ , so sind Voraussetzungen (4.10) und (4.11) erfüllt.*

*Beweis.* Wir werden zeigen, dass  $F'$  nur auf einem Kompaktum ausgewertet wird. Da  $\partial_{z_k} F_k = \partial_{z_k} F'_k$  durch 0 nach oben beschränkt ist, nimmt es auf diesem Kompaktum ein Maximum  $a_0$  an und die Zusatzvoraussetzung des (4.11) gleichmäßigen Selbsterfalls und (4.11) sind erfüllt.

Dissipativität gibt uns einen Zeitpunkt  $t_0$  und die Voraussetzung an  $\theta$  ein  $s_0$ , sodass für alle Zeiten  $t > \max\{t_0, s_0\}$ :  $(\theta(t), z(t)) \in \mathcal{B}^k(D) \times \mathcal{B}^N(C)$ , wobei  $\mathcal{B}^k(D) \times \mathcal{B}^N(C)$  kompakt in  $\mathbb{R}^k \times \mathbb{R}^N$  liegt.  $\square$

## 5 Verallgemeinerung von Satz 1

Unser Ziel ist es, Satz 1 weiter auszubauen, um noch kleinere Teilmengen von determinierenden Knoten zu finden. In der Diskussion zu [Fiedler1] wurde bereits erwähnt, dass die Ergebnisse für (3.1) nach Erweiterung der Dynamiken in räumlichen Dimensionen durch partielle Differentialgleichungen weiterhin gelten, wenn der Operator der Linearisierung negativ definit ist. Wir wollen diesen Ansatz verwenden, um die Determiniertheit ganzer Subsysteme ohne räumliche Erweiterung durch ihre Vorgänger zu zeigen, auch wenn sie gerichtete Kreise enthalten.

## 5.1 Hauptsatz

Sei  $D \subset I$  ein Subsystem und  $I_D = \bigcup_{k \in D} I_k \setminus D$  die Vereinigung von Vorgängern der Elemente von  $D$ , die außerhalb von  $D$  liegen. Im Folgenden betrachten wir häufig die Dynamiken des Subsystems  $D$  bei gegebenem Zeitkurs  $z_{I_D}$ :

$$\dot{z}_D(t) = F_D(t, z_{I_D}(t), z_D(t)). \quad (5.1)$$

**Satz 2.** *In einem dynamischen System (3.1) mit einer Teilmenge von Knoten  $D \subset I$ , für die folgende Voraussetzungen erfüllt sind*

1.  $F_D$  und die Jacobi-Matrix  $\frac{\partial}{\partial z_D} F_D$  sind stetig;
2. Es existiert ein  $a_0 \in \mathbb{R}^+$ , sodass für alle  $x \in \mathbb{R}^{|D|}$  mit  $\|x\|_2 = 1$  gilt

$$x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D(t, z) \cdot x < -a_0; \quad (5.2)$$

3. Es existiert ein  $b_0 \in \mathbb{R}$ , sodass  $\left\| \frac{\partial}{\partial z_{I_D}} F_D(t, z) \right\|_\infty < b_0$ ;

für alle  $t > t_0$  und  $z \in \mathbb{R}^N$ , so werden die Knoten  $D$  durch die Knoten  $I_D$  determiniert.

Dissipativität des Gesamtsystems wird hier nicht vorausgesetzt. Zu allen verbleibenden Voraussetzungen von Satz 1 gibt es ein Gegenstück in Satz 2. Die Anforderungen an die Stetigkeit sind identisch. Voraussetzung 2 ist eine allgemeinere Form des starken Selbstzerfalls und 3 entspricht der Zusatzvoraussetzung an  $b_k$ , die für Satz 1 festgestellt wurde.

Es ist zu beachten, dass (5.2) nur für reellwertige  $x$  verlangt wird. Im Gegensatz zur analogen Voraussetzung für komplexe  $x$  impliziert dies nicht, dass  $\frac{\partial}{\partial z_D} F_D$  hermitesch ist.

Der Satz ist auch eine Verallgemeinerung von Satz 1 in [Lohmiller]. Lohmiller et al. zeigen, dass für fest gewählte Zeitkurse der Vorgänger  $z_{I_D} = \tilde{z}_{I_D}$  alle Lösungen  $z_D$  zu einer eindeutigen Lösung konvergieren, wenn der symmetrische Anteil der Jacobimatrix  $S := \frac{1}{2} \left( \frac{\partial}{\partial z_D} F_D^T + \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \right)$  des untersuchten Bereiches des Phasenraums ausschließlich strikt negative Eigenwerte besitzt. Dazu verwenden sie die resultierende asymptotische Stabilität jeder Lösung in diesem Bereich des Phasenraums. Liegen zwei Lösungen  $\tilde{z}_D, z_D$  vollständig in diesem Bereich, so gilt  $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_D(t) - z_D(t) = 0$ .

Wir erlauben hier zusätzlich die Wahl zweier verschiedener Zeitkurse der Vorgänger  $\tilde{z}_{I_D}, z_{I_D}$  und verlangen lediglich, dass diese gegeneinander konvergieren und ihre Auswirkungen erster Ordnung  $\frac{\partial}{\partial z_{I_D}} F_D$  begrenzt sind. Voraussetzung 2 ist außerdem äquivalent zur Voraussetzung an  $S$  in Lohmiller's Satz, wie folgendes Lemma zeigt.

**Lemma 2.** *Voraussetzung 2 von Satz 2 ist äquivalent mit der Forderung, dass die Eigenwerte des symmetrischen Anteils  $S = \left( \frac{\partial}{\partial z_D} F_D^T + \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \right)$  durch  $-a_0$  nach oben beschränkt sind.*

*Beweis.* Zunächst zeigen wir die Implikation von Voraussetzung 2 zur Schranke der Eigenwerte. Sei  $v$  der normierte Eigenvektor des symmetrischen Anteils  $S$  mit dem größten Eigenwert  $\lambda$ . Da  $S$  symmetrisch ist, sind  $v$  und  $\lambda$  reellwertig.

$$\begin{aligned} v^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot v &= v^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D^T \cdot v \\ &= v^T \frac{1}{2} \left( \frac{\partial}{\partial z_D} F_D^T + \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \right) v \\ &= \lambda \\ &\leq -a_0 \end{aligned}$$

Um die Umkehrung zu beweisen, schreiben wir  $n = |D|$  und  $x$  als Linearkombination von Eigenvektoren  $v_i$  von  $S$  mit Eigenwerten  $\lambda_i$ , sprich  $x = \eta_1(x)v_1 + \dots + \eta_n(x)v_n$ .

Außerdem sei  $a'_0 \in \mathbb{R}^+$  die obere Schranke der Eigenwerte, sprich  $\lambda_i \leq -a'_0$  für alle  $i \in \{1, \dots, n\}$ . Wegen der Linearität des Skalarproduktes gilt

$$x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot x = x^T S x = \sum_{i \in \{1, \dots, n\}} \lambda_i \eta_i^2(x) \leq -a'_0 \sum_{i \in \{1, \dots, n\}} \eta_i^2(x).$$

Da  $\sum \eta_i^2(x)$  auf der kompakten Einheitssphäre  $\|x\|_2 = 1$  ausgewertet wird, nimmt es sein positives Minimum an und es existiert eine negative obere Schranke für  $x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot x$ .  $\square$

Abschließend ist zu erwähnen, dass ähnlich wie in [Lohmiller] die Voraussetzungen und Schlussfolgerungen von Satz 2 auch für einen begrenzten Bereich des Phasenraums gemacht werden können, solange dieser Bereich konvex ist. Der hier geschilderte Beweis funktioniert weiterhin.

## 5.2 Beweis des Hauptsatzes

Der Beweis ist eine Adaption des Beweises von Satz 1 aus [Fiedler1].

*Beweis.* Seien  $z(t)$  und  $\tilde{z}(t)$  Lösungen von (3.1) oder (3.3) und

$$w(t) := \tilde{z}(t) - z(t).$$

Es soll also gezeigt werden

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w_{I_D}(t) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} w_D(t) = 0.$$

Wir bilden die Ableitung und schreiben die Differenz als Integral:

$$\dot{w}(t) = \int_0^1 \frac{d}{d\theta} F(t, z(t) + \theta w(t)) d\theta$$

Die Anwendung der Kettenregel liefert uns

$$\dot{w}(t) = A(t)w(t),$$

wobei

$$A(t) = \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z} F(t, z(t) + \theta w(t)) d\theta.$$

Man betrachte nun folgende Darstellung der Dynamiken auf den Knoten  $D$ :

$$\dot{w}_D(t) = A_{D \times D}(t)w_D(t) + b(t), \quad (5.3)$$

wobei  $A_{D \times D}(t)$  die Einträge mit den Indizes  $D \times D$  von  $A(t)$  sind und

$$b(t) := A_{D \times I_D}(t)w_{I_D}(t).$$

Voraussetzung 3 impliziert eine obere Schranke für die Einträge von  $A_{D \times I_D}(t)$ . Da zusätzlich  $\lim_{t \rightarrow \infty} w_{I_D}(t) = 0$  vorausgesetzt wird, können wir schlussfolgern, dass  $\lim_{t \rightarrow \infty} \|b(t)\|_2 = 0$  und  $\|b(t)\|_2$  für alle  $t > t_0$  beschränkt ist.

Wir definieren nun  $r(t) := \|w_D(t)\|_2$  und bemerken folgende Umformung:

$$\begin{aligned} r(t)^2 &= \|w_D(t)\|_2^2 \\ r(t)\dot{r}(t) &= w_D(t)^T \dot{w}_D(t) \\ &= w_D(t)^T A_{D \times D}(t)w_D(t) + w_D(t)^T b(t). \end{aligned}$$

$A_{D \times D}(t)$  ist ein Integral der Länge 1 über die Jacobimatrix  $\frac{\partial}{\partial z_D} F_D(t, \cdot)$ . Voraussetzung 2 liefert uns daher eine Abschätzung des ersten Summanden durch einen negativen Term. Der zweite Summand wird durch seinen Betrag

### 5.3 Alternative Form

---

nach oben abgeschätzt. Anschließend kürzen wir den positiven Radius  $r(t) = \|w_D(t)\|_2$ :

$$\begin{aligned} r(t)\dot{r}(t) &\leq -a_0\|w_D(t)\|_2^2 + \|w_D(t)\|_2\|b(t)\|_2 \\ \dot{r}(t) &\leq -a_0r(t) + \|b(t)\|_2 \end{aligned}$$

Für die Stellen  $r(t) = 0$  nehmen wir den euklidischen Betrag der Gleichung (5.3). Die dort resultierende Gleichung impliziert die hier entstandene Ungleichung für die Stellen  $r(t) = 0$ .

Nun erhalten wir durch Variation der Konstanten folgende obere Schranke für  $r(t)$ :

$$r(t) \leq r(t_0)e^{-a_0(t-t_0)} + \int_{t_0}^t e^{-a_0(t-s)}\|b(s)\|_2 ds$$

Lebesgue-dominierte Konvergenz erlaubt uns die Umformung:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} r(t) = 0 + \int_{t_0}^{\infty} e^{-a_0 s} \lim_{t \rightarrow \infty} \|b(t-s)\|_2 ds = 0$$

Dies impliziert  $\lim_{t \rightarrow \infty} w_D(t) = 0$  und somit die Behauptung.  $\square$

Es könnte verlockend wirken, Voraussetzung 2 durch Anforderungen an die Eigenwerte der Jacobimatrix umzuwandeln und negative Eigenwerte voraussetzen. Dies impliziert zwar negative Eigenwerte der nicht autonomen Matrix  $A_{D \times D}(t)$ , doch reicht es nicht aus, um die Stabilität des Equilibriums 0 des homogenen Problems  $\dot{v} = A_{D \times D}v$  zu gewährleisten, wie zum Beispiel anhand der Schaukel mit nicht autonomer Kettenlänge in [Arnold] gezeigt wird. Dies ist allerdings essentiell, um nach Anwendung der Variation der Konstanten, Konvergenz von  $r(t)$  zu schlussfolgern.

### 5.3 Alternative Form

So wie in Lemma 1 gezeigt werden konnte, dass die vereinfachten Zusatzvoraussetzungen zu Satz 1 durch Anforderungen an die nicht autonomen Parameter vereinfacht werden können, wollen wir auch hier kurz auf eine andere Version von Satz 2 eingehen.

**Satz 3.** *In einem dissipativen dynamischen System (3.1) mit einer Teilmenge von Knoten  $D \subset I$ , für die folgende Voraussetzungen erfüllt sind,*

1.  $F_D$  und die Jacobi-Matrix  $\frac{\partial F_D}{\partial z_D}$  sind stetig;
2. Es existiert ein stetiges  $F': \mathbb{R}^k \times \mathbb{R}^N$  und  $\sigma: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^k$ , sodass  $F(t, z) = F'(\sigma(t), z)$  und  $\|\sigma(t)\|_2 < C$  für alle  $t > t_0$  und ein  $(t_0, C) \in \mathbb{R}^2$ ;

## 5.4 Determinierung ausschließen

---

3.  $\frac{\partial}{\partial z_D} F_D(t, z)$  ist negativ definit;

werden die Knoten  $D$  durch die Knoten  $I_D$  determiniert.

*Beweis.* Die Anforderungen an die Stetigkeit in Voraussetzung 1 sind identisch zu denen in Satz 2. Wegen Voraussetzung 2 und da das System dissipativ ist, liegen alle  $(\sigma(t), z(t))$  innerhalb eines Kompaktums und das stetige  $F' = F$  als auch die stetige Jacobimatrix  $F'_z = F_z$  und  $x^T \frac{\partial}{\partial z_D} F_D x$  nehmen auf diesem Kompaktum ihr Maximum an. Somit sind auch Voraussetzungen 2 und 3 für Satz 2 erfüllt.  $\square$

### 5.4 Determinierung ausschließen

Wird  $D$  durch seine Vorgänger determiniert, bedeutet dies insbesondere, dass alle Lösungen des Subsystems stabil sein müssen. Instabilität hingegen schließt Determinierbarkeit, wie sie hier definiert wurde, aus.

**Lemma 3.** *Existiert eine Lösung  $z(t)$  von (3.1), sodass der Anteil  $z_D(t)$  keine asymptotisch stabile Lösung des Systems (5.1) ist, so wird  $D$  durch  $I_D$  nicht im klassischen Sinne determiniert.*

*Beweis.* Wir setzen  $\tilde{z}_{I_D} := z_{I_D}$ , sprich  $w_{I_D} \equiv 0$ . Da  $z_D(t)$  nicht asymptotisch stabil ist, gilt für eine von  $z$  verschiedene Lösung  $\tilde{z}$  auch nicht  $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_D(t) - z_D(t) = 0$ .  $\square$

Es ist zu beachten, dass Voraussetzung 2 für Satz 2 deutlich stärker als gleichmäßiger Selbsterfall ist. Setzt man im folgenden Lemma für  $D'$  die Menge eines einzelnen Knotens ein, so erkennt man, dass gleichmäßiger Selbsterfall stets impliziert wird.

**Lemma 4.** *Gibt es ein Subsystem  $D' \not\subseteq D$ , für das die Voraussetzungen für Satz 2 nicht erfüllt sind, so sind die Voraussetzungen auch für das Subsystem  $D$  nicht erfüllt.*

*Beweis.* Für die Anforderungen an Stetigkeit als auch für Voraussetzung 3 ist dies offensichtlich. Aus Voraussetzung 2 für  $D$  folgt, dass  $x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot x \leq a_0$  für alle  $x \in \mathbb{R}^{|D|}$ . Dies gilt insbesondere für alle  $x \in \mathbb{R}^{|D|}$  mit  $x_{D \setminus D'} = 0$ . Sprich

$$x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot x = x_{D'}^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_{D'}} F_{D'} \cdot x_{D'} \leq -a_0.$$

Dies vervollständigt die Kontraposition.  $\square$

## 5.5 Vereinigung von determinierten Subsystemen

Es ist leicht zu zeigen, dass die Vereinigung eines durch seine Vorgänger determinierten Subsystems mit einem entsprechenden Wald ebenfalls durch seine Vorgänger determiniert wird, solange dadurch keine neuen gerichtete Kreise entstehen. In dieser Sektion wollen wir noch allgemeiner zeigen, dass die Vereinigung zweier beliebiger Subsysteme, die die Voraussetzungen für Satz 2 erfüllen, durch die Vorgänger der Vereinigung determiniert werden, falls die Interaktion zwischen den Systemen nur in eine Richtung geschieht.

**Lemma 5.** *Seien  $A$  und  $B$  disjunkte Teilmengen von Knoten eines untersuchten dynamischen Systems, für die jeweils alle Voraussetzungen von Satz 2 erfüllt sind. Hat  $A$  keine Vorgänger in  $B$ , sprich  $I_A \cap B = \emptyset$ , so wird auch das Subsystem  $A \cup B$  von seinen Vorgängern determiniert.*

*Beweis.* Laut Definition ist  $I_A \cap A = \emptyset$  und laut Voraussetzung  $I_A \cap B = \emptyset$ . Es folgt

$$I_{A \cup B} = \left[ \bigcup_{k \in A \cup B} I_k \setminus A \cup B \right] \supset \left[ \bigcup_{k \in A} I_k \setminus A \cup B \right] = I_A. \quad (5.4)$$

Um zu prüfen, ob das Subsystem  $A \cup B$  durch seine Vorgänger determiniert wird, setzen wir voraus, dass  $\lim_{t \rightarrow \infty} z_{I_{A \cup B}}(t) = 0$ . Laut (5.4) impliziert dies  $\lim_{t \rightarrow \infty} z_{I_A}(t) = 0$ . Da auch das Subsystem  $B$  durch seine Vorgänger determiniert wird und  $I_B \subset [I_{A \cup B} \cup A]$ , gilt auch  $\lim_{t \rightarrow \infty} z_B(t) = 0$ .  $\square$

## 6 Beispiele

Einige Implikationen von Satz 2 möchten wir hier erläutern. Der alternative Beweis zu Satz 1 zeigt nur die Konsistenz des Ergebnisses. Wichtig sind vor allem die Teile 6.2 und 6.3, die dabei helfen sollen, typische Subsysteme schnell und einfach auf die Voraussetzungen von Satz 2 zu prüfen.

### 6.1 Alternativer Beweis zu Satz 1

Zunächst wollen wir zeigen, dass es sich bei Satz 2 tatsächlich um eine Verallgemeinerung von Satz 1 handelt und Implikationen von Satz 1 enthalten sind. Dazu beweisen wir Satz 1 mittels Satz 2 und Lemma 5.

*Beweis.* Der Graph ohne „Rückkopplungsknoten“ ist ein Wald. Ein Wald impliziert eine partielle Ordnung  $\preceq$ . Werden die Knoten so benannt, dass

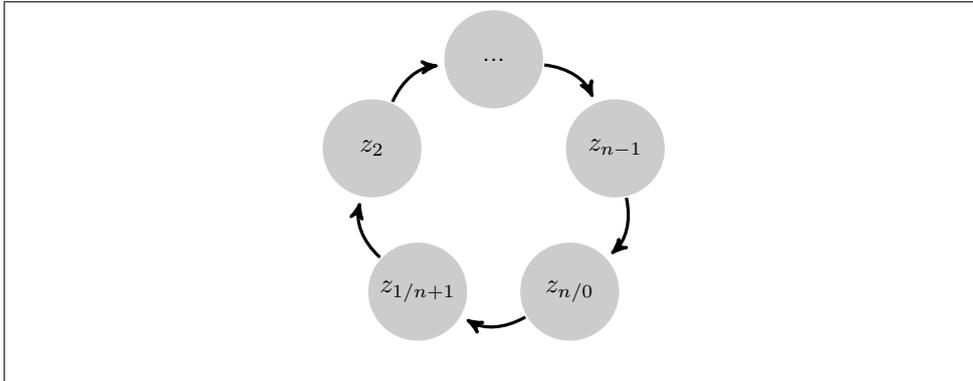


Abbildung 1: Kreis als Interaktionsgraph

ihre Reihenfolge konsistent mit dieser partiellen Ordnung ist, sprich  $i \leq j \Rightarrow i \preceq j$ , so ist die Jacobimatrix dieses Subsystems eine Dreiecksmatrix  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ . Jeder Knoten allein erfüllt die Anforderungen von Satz 2 und wird daher von seinen Vorgängern determiniert. Seien  $V_k := \cup_{i=1, \dots, k} \{i\}$  von den Blättern des Waldes beginnende Vereinigungen. Durch Lemma 5 wissen wir nun, dass aus der Determiniertheit von  $V_k$  die Determiniertheit von  $V_{k+1}$  folgt. Dies zeigt induktiv, dass das Subsystem des gesamten Graphen von seinen Vorgängern determiniert wird.  $\square$

## 6.2 Kreise

Gerichtete Kreise im Interaktionsgraphen der Modelle für regulatorische Netzwerke bedingen, wie unter anderem in [Alon] geschildert, die kompliziertesten Dynamiken. Es kann daher von besonderem Interesse sein, zu wissen, ob solche Teile des Systems von ihren Vorgängern determiniert werden.

Zum Beispiel in [Thomas] wurden für diskrete Systeme gerichtete Kreise mit bestimmten Eigenschaften als notwendige Bedingung für die Existenz mehrere Equilibria nachgewiesen. Sind die Voraussetzungen zu Satz 1 von [Fiedler1] für ein kontinuierliches System gewährleistet, so ist ebenfalls ausgeschlossen, dass dieses System ohne gerichtete Kreise mehrere Equilibria aufweist. Wir wollen hier noch einen Schritt weitergehen und analysieren, wann auch gerichtete Kreise von ihren Vorgängern determiniert werden und somit ebenfalls nur ein einzelnes Equilibrium ausprägen können.

Im nächsten Satz soll  $D$  also einen gerichteten Kreis bezeichnen. Da es sich bei einem gerichteten Kreis um einen gerichteten Pfad handelt, besteht die Menge der Vorgänger innerhalb des Kreises  $I_k \cap D$  eines Knotens  $k$  nur aus einem Element. Wir wollen die Elemente so nummerieren, dass  $I_1 = \{n\}$  und  $I_{k+1} = \{k\}$  für alle  $k \neq 1$ , wobei  $n = |D|$ . Um die Notationen weiter

zu vereinfachen, wollen wir, dass der Knoten 1 außerdem die Bezeichnung  $n + 1$  erhält und Knoten  $n$  auch 0 genannt werden darf. So sind dann z.B.  $z_{n+1} = z_1$  und  $z_0 = z_n$ . Eine Darstellung des Interaktionsgraphen ist in Abbildung 1 zu sehen.

**Satz 4.** *Ist der Graph des Subsystems  $D = \{1, \dots, n\}$  ein **gerichteter Kreis** und es existiert ein  $t_0 \in \mathbb{R}$ , sodass für alle  $t > t_0$  und  $z \in \mathbb{R}^N$  folgende Voraussetzungen erfüllt sind,*

1.  $F_D$  und die Jacobi-Matrix  $\frac{\partial}{\partial z_D} F_D$  sind stetig;
2. Es existiert ein  $a_0 \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ , sodass für alle  $i \in D$  gilt

$$\frac{\partial}{\partial z_i} F_i(t, z) \leq -\frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_{i-1}} F_i(t, z) \right| - \frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_i} F_{i+1}(t, z) \right| - a_0;$$

3. Es existiert ein  $b_0 \in \mathbb{R}$ , sodass  $\left\| \frac{\partial}{\partial z_{i_k}} F_k(t, z) \right\|_\infty \leq b_0$  für alle  $k \in D$ ;

so wird  $D$  durch seine Vorgänger  $I_D$  determiniert.

Die Ähnlichkeiten zu Satz 2 sind deutlich. Voraussetzung 2 des Satzes soll dabei helfen, Voraussetzung 2 von Satz 2, im speziellen Fall in dem  $D$  ein gerichteter Kreis ist, leichter zu prüfen. Alle anderen Voraussetzungen von Satz 2 folgen direkt.

*Beweis.* Da  $D$  ein gerichteter Kreis ist und wir die oben beschriebene Indizierung verwenden, gilt für die Jacobimatrix

$$\frac{\partial}{\partial z_D} F_D = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial z_1} F_1 & 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial}{\partial z_n} F_1 \\ \frac{\partial}{\partial z_1} F_2 & \frac{\partial}{\partial z_2} F_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial}{\partial z_{n-1}} F_n & \frac{\partial}{\partial z_n} F_n \end{pmatrix}.$$

Um Voraussetzung 2 für Satz 2 zu erfüllen, muss ein  $a'_0 \in \mathbb{R}^+$  existieren, sodass für alle  $x \in \mathbb{R}^n$  mit  $\|x\|_2 = 1$  und  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$  gilt

$$\begin{aligned} L(x) &:= x^T \cdot \frac{\partial}{\partial z_D} F_D \cdot x \\ &= \sum_{i \in D} \left[ \frac{\partial}{\partial z_i} F_i \cdot x_i^2 + \frac{\partial}{\partial z_{i-1}} F_i \cdot x_i \cdot x_{i-1} \right] \leq -a'_0. \end{aligned} \quad (6.1)$$

Wir beginnen damit  $L(x)$  nach oben abzuschätzen, indem wir die gemischten Terme durch ihre Beträge ersetzen, um dann die Cauchy-Ungleichung anzuwenden:

$$L(x) \leq \sum_{i \in D} \left[ \frac{\partial}{\partial z_i} F_i \cdot x_i^2 + \left| \frac{\partial}{\partial z_{i-1}} F_i \right| \frac{1}{2} (x_i^2 + x_{i-1}^2) \right]$$

Nun sortieren wir die Summanden um, sodass nur die Monome  $x_i$  im  $i$ -ten Summanden auftauchen:

$$L(x) \leq \sum_{i \in D} \left[ \frac{\partial}{\partial z_i} F_i \cdot x_i^2 + \frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_{i-1}} F_i \right| x_i^2 + \frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_i} F_{i+1} \right| x_i^2 \right] \quad (6.2)$$

Damit  $L(x) \leq -a'_0$  für alle  $\|x\|_2 = 1 = x^2$  gilt, also zum Beispiel auch für Elemente der kanonischen Basis wie  $x = (0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0)$ , reicht es, wenn für alle  $i \in D$  gilt

$$\frac{\partial}{\partial z_i} F_i + \frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_{i-1}} F_i \right| + \frac{1}{2} \left| \frac{\partial}{\partial z_i} F_{i+1} \right| \leq -a_0.$$

Dies entspricht Voraussetzung 2. □

Eine notwendige Bedingung für die Existenz mehrere Equilibria ist also die Existenz eines Subsystems  $D$ , für das die Voraussetzungen von Satz 2 nicht erfüllt sind. Das schließt Kreise  $D$  ein, die Voraussetzung 2 von Satz 4 nicht erfüllen oder Knoten ohne gleichmäßigen Selbsterfall.

Um aufbauend auf die hier gefundenen Resultate eine vergleichbare Aussage zu der von [Thomas] machen zu können, sind weitere Untersuchungen über Dynamiken von Vereinigungen von Kreisen nötig, denn wir können noch nicht folgern, dass aus der Determiniertheit zweier sich überschneidender Kreise auch die Determiniertheit der Vereinigung folgt.

### 6.3 Diffusionssubnetze

Um das Zusammenspiel von Reaktionen und Diffusion über einen kontinuierlichen Raum zu modellieren, bieten sich, die auch Reaktionsdiffusionsgleichungen genannten, partiellen Differentialgleichungen an, wie sie unter anderen in [Fiedler3] ausführlich behandelt werden. Um hier im Bereich der gewöhnlichen Differentialgleichungen zu bleiben, wollen wir mittels eines Ansatzes der finiten Elemente räumlich diskretisieren und den Diffusionsprozess zwischen den diskreten Elementen als Teil der Gleichung (3.1) verstehen, wobei die Knoten nun für die homogene Stoffkonzentration einer Spezies in

einem Teil des Raumes stehen soll. Das bietet sich, zum Beispiel im Kontext der biologischen Zelle für die verschiedenen Organellen der Zelle an, in denen die jeweiligen Stoffkonzentrationen annähernd homogen sind und vor allem Diffusion über die Grenzen dieser Organellen modelliert werden sollen. Die Teilmenge von Knoten eines regulatorischen Netzwerkes, die die verschiedenen Konzentrationen der gleichen Spezies in den verschiedenen Loci beschreibt, wollen wir im Weiteren Diffusionssubnetz nennen. Es ist zu beachten, dass eine solche Unterscheidung von Konzentrationen in verschiedenen Organellen nicht für alle Spezies eines gen-regulatorischen Netzwerkes oder Signaltransduktionsnetzes nötig sein muss und derartige mehrdimensionale Diffusionskomplexe eventuell nur für ausgewählte Spezies existieren.

**Definition 1.**  $D \subset I$  heißt **Diffusionssubnetz**, wenn die Dynamik auf den Knoten  $D$  folgende Form hat:

$$\dot{z}_k(t) = \tilde{F}_k(t, z_{I_D}(t), z_k(t)) + (Qz_D(t))_k \quad k \in D, \quad (6.3)$$

wobei  $\tilde{F}$  und  $\frac{\partial}{\partial z_D} \tilde{F}_D$  stetig sind,  $(Qz_D(t))_k$  die  $k$ -te Zeile des Produktes bezeichnet und  $Q$  eine Matrix der Form

$$Q = \begin{pmatrix} -\sum_{i \neq 1} \alpha_{i,1} & \alpha_{2,1} & \cdots & \alpha_{n,1} \\ \alpha_{1,2} & -\sum_{i \neq 2} \alpha_{i,2} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \alpha_{n,n-1} \\ \alpha_{1,n} & \cdots & \alpha_{n-1,n} & -\sum_{i \neq n} \alpha_{i,n} \end{pmatrix}$$

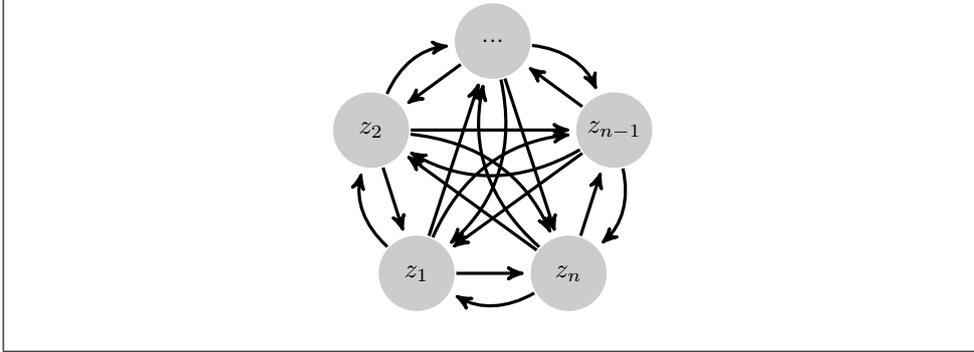
mit Symmetrie  $\alpha_{i,j} = \alpha_{j,i}$  und positiven Einträgen  $\alpha_{i,j} \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  abseits der Diagonalen ist. Man beachte, dass  $\tilde{F}_k$  ausschließlich vom Knoten  $k$  selbst und von Knoten außerhalb von  $D$  abhängt.

$D$  heißt außerdem **zusammenhängendes Diffusionssubnetz**, wenn der zugehörige Interaktionsgraph stark zusammenhängend ist.

Ein möglicher Interaktionsgraph eines Diffusionskomplexes ist in Abbildung 2 zu sehen.

**Lemma 6.** Der Rang der Matrix  $Q$  eines zusammenhängenden Diffusionssubnetzes ist  $n - 1$ .

*Beweis.* Wir suchen Unterräume  $\langle x \rangle \subset \mathbb{R}^n$  mit  $x = (x_1, \dots, x_n)$  und  $Qx = 0$ . Laut Definition von  $Q$  steht auf der Diagonalen der symmetrischen Matrix das Negative der Summe aller anderen Zeileneinträge. Ist also  $x \in \langle (1, \dots, 1) \rangle$  so ist  $Qx = 0$ .



**Abbildung 2:** Interaktionsgraph eines Diffusionssubnetzes mit Diffusion zwischen jedem Paar von Knoten.

Nehmen wir nun zusätzlich an, dass ein  $x$  existiert mit  $x_i \neq x_j$  für ein Paar  $(i, j)$  und  $Qx = 0$ , erhalten wir folgendermaßen einen Widerspruch:

Ein solches  $x$  besitzt einen größten Eintrag  $x_{k'} = \|x\|_\infty$ . Laut der Definition von zusammenhängenden Diffusionskomplexen existiert im zugehörigen Interaktionsgraphen ein gerichteter Pfad vom Knoten  $k'$  zu jedem Knoten  $l'$  mit  $x_{l'} < x_{k'}$ . Auf diesem Pfad existiert ein Knoten  $k$  mit einem benachbarten Knoten  $l$ , sodass  $x_k = x_{k'}$  und  $x_k > x_l$ . In anderen Worten heißt dies, dass man vom Knoten mit dem größten Wert den Kanten des Graphen folgen kann, bis man einen Knoten erreicht, der einen kleineren Wert hat. Die letzte Kante dieses Pfades nennen wir  $(k, l)$ . Wir betrachten nun die  $k$ -te Zeile der Gleichung  $Qx = 0$ :

$$x_1 \alpha_{1,k} + \dots - x_k \sum_{i \neq k} (\alpha_{i,k}) + \dots + x_n \alpha_{n,k} = 0$$

$$\Leftrightarrow x_k = x_1 \left( \frac{\alpha_{1,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}} \right) + \dots + x_n \left( \frac{\alpha_{n,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}} \right)$$

Die Notation „...“ steht hier für alle Summanden außer dem  $k$ -ten. Man erkennt, dass es sich bei den Faktoren zu  $x_i$  auf der rechten Seite der Gleichung um eine Partition der Eins handelt. Da  $x_l < x_k$ , wissen wir:

$$x_k = x_1 \left( \frac{\alpha_{1,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}} \right) + \dots + x_n \left( \frac{\alpha_{n,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}} \right) < x_k \frac{\alpha_{1,k} + \dots + \alpha_{n,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}}.$$

Da allerdings  $\sum_{j \neq k} \left( \frac{\alpha_{j,k}}{\sum_{i \neq k} \alpha_{i,k}} \right) = 1$ , entspricht die rechte Seite  $x_k$  und steht somit im Widerspruch zur Behauptung.  $\square$

**Lemma 7.** Die Matrix  $Q$  eines Diffusionsnetzwerkes (6.3) ist negativ semi-definit.

*Beweis.* Da  $Q$  hermitesche ist, reicht es zu zeigen, dass alle Eigenwerte negativ oder 0 sind. Wir wenden Geršgorins Kreis-Satz [Geršgorin] an. Sei  $d_i := -\sum_{j \neq i} \alpha_{j,i}$  der  $i$ -te Diagonaleintrag von  $Q$ . Für die Eigenwerte  $\lambda$  gilt laut Geršgorins Satz:

$$\lambda \in \bigcup_i \mathcal{B}_{d_i}^1 \left( \sum_{j \neq i} \alpha_{j,i} \right) = \bigcup_i \mathcal{B}_{d_i}^1 (-d_i)$$

und somit  $\lambda \leq 0$ . □

**Definition 2.** Ein Knoten  $k$  eines Diffusionssubnetzes (6.3) heißt **zusätzlich gleichmäßig selbst zerfallend**, falls  $\frac{\partial}{\partial z_k} \tilde{F}_k \leq a_0 < 0$ .

**Definition 3.** Ein Knoten  $k$  eines Diffusionssubnetzes (6.3) heißt **zusätzlich selbst aktivierend**, falls  $\frac{\partial}{\partial z_k} \tilde{F}_k > 0$ .

**Satz 5.** Ein zusammenhängendes Diffusionssubnetz  $D$  mit mindestens einem zusätzlich gleichmäßig selbst zerfallenden Knoten  $k$ , keinem zusätzlich selbst aktivierenden Knoten und beschränktem Einfluss durch seine Vorgänger  $\left\| \frac{\partial}{\partial z_{I_D}} F_D \right\|_2 \leq b_0$  wird durch seine Vorgänger  $I_D$  determiniert.

*Beweis.* Wir untersuchen die Jacobimatrix von  $F_D(t, z_{I_D}(t), z_D(t)) = \dot{z}_D(t)$ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial z_D} F_D &= \frac{\partial}{\partial z_D} \tilde{F}_D + Q \\ \Rightarrow x^T \frac{\partial}{\partial z_D} F_D x &= x^T \frac{\partial}{\partial z_D} \tilde{F}_D x + x^T Q x \end{aligned} \quad (6.4)$$

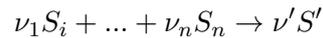
Die Matrix  $Q$  ist laut Lemma 7 negativ semidefinit. Somit ist der rechte Summand in (6.4) negativ für alle Vektoren  $x$  außerhalb des Kerns  $\langle (1, \dots, 1) \rangle$  von  $Q$ . Laut der Definition für Diffusionssubnetze handelt es sich bei  $\frac{\partial}{\partial z_D} \tilde{F}_D$  um eine Diagonalmatrix. Die Einträge der Diagonalen sind wegen der Voraussetzungen an Selbstzerfall und Selbstaktivierung maximal 0 und an mindestens einer Stelle strikt negativ. Somit ist der rechte Summand für  $x \in \langle (1, \dots, 1) \rangle$  ebenfalls strikt negativ. Daher ist der gesamte Term strikt negativ. Da  $Q$  autonom ist und der starke Selbstzerfall eine obere Schranke hat, ist der gesamte Term durch ein negatives  $-a_0$  nach oben beschränkt und Voraussetzung 2 von Satz 2 ist erfüllt. Voraussetzungen 1 und 3 folgen direkt aus den Voraussetzungen von Satz 5. □

## 6.4 Chemische Reaktion

Die bisherigen Ergebnisse erwecken die Hoffnung, dass selbst für sehr große stark zusammenhängende regulatorische Netzwerke eine sehr kleine Menge von determinierenden Knoten gefunden werden kann. Eine große Klasse

von Interaktionen in regulatorischen Netzwerken, die häufig Anwendung findet, sind chemische Reaktionen, die durch die chemische Master-Gleichung beschrieben werden. Es stellt sich leider heraus, dass eine solche Reaktion häufig nicht von seinen Vorgängern determiniert wird.

Wir betrachten die chemische Reaktion von  $n$  Reaktanten  $S_i$  mit den stöchiometrischen Koeffizienten  $\nu \in \mathbb{N}^n$  zu einem Produkt  $S'$ :



Häufig wird die Dynamik der Stoffkonzentrationen  $z_i: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$  durch die chemische Master-Gleichung beschrieben. Ein Faktor der Reaktionsrate ist die sogenannte Propensität der Reaktion  $P: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^+$ . Genauer wird die Reaktionsrate wie folgt beschrieben:

$$\dot{z}_i(t) = -\nu_i P(z) + h_i(t) := F_i(t, z) \quad (6.5)$$

So erlauben wir verschiedene Reaktionsdynamiken, wie zum Beispiel „Mass Action Kinetics“ [Feinberg] oder „Hill Gleichungen“ [Hill].

$P$  entspricht hier auch dem „flux vector“ oder Flussvektor wie in [Mochizuki2] und [Fiedler2]. Wohlgermerkt ist  $P$  hier eindimensional.

Meist wird die Propensität durch jeden beteiligten Reaktanten begünstigt, sprich

$$\frac{\partial P}{\partial z_i} > 0. \quad (6.6)$$

Außerdem fällt die Propensität durch die Abwesenheit eines Reaktanten auf 0, sprich

$$\forall i \in D : \lim_{z_i \rightarrow 0} P(z) = 0. \quad (6.7)$$

Diese beiden Eigenschaften (6.6) und (6.7) sind nicht notwendig, um Determiniertheit des Subsystems auszuschließen, allerdings werden wir im Verlauf der Argumentation unsere Situation durch diese Voraussetzungen begünstigen können.

Durch  $h: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  erlauben wir nicht autonome Effekte, die zum Beispiel von den Vorgängern der Reaktion in einem größeren Netzwerk ausgeübt werden. Wir nehmen an, dass diese Effekte begrenzt sind.

Die Dynamik der Konzentration von  $S'$  wollen wir hier nicht modellieren. Nach Lemma 4 reicht es, Determiniertheit des Subsystems  $D := \{1, \dots, n\}$  auszuschließen.

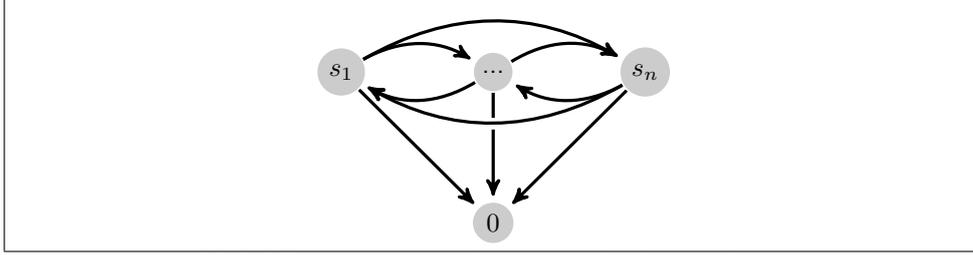


Abbildung 3: Interaktionsgraph der Reaktion

Ein Interaktionsgraph der Reaktion ist in Abbildung 3 dargestellt.

Für die Einträge der Jacobimatrix gilt

$$\frac{\partial}{\partial z_j} F_i(t, z) = -\nu_i \frac{\partial P(z)}{\partial z_j}.$$

Die Zeilen der Matrix unterscheiden sich nur um die Faktoren  $\nu_i$  und der Rang ist 1.

Wir formulieren nun die Dynamik der Differenz zweier Lösungen  $w(t) = \tilde{z}(t) - z(t)$ , wie im Beweis zu Satz 2:

$$\dot{w}(t) = A(t)w(t) + b(t),$$

wobei  $b(t) = \tilde{h}(t) - h(t)$  der Differenz der nicht autonomen Effekte entspricht. Um später Variation der Konstanten anwenden zu können, betrachten wir zunächst die Lösung des homogenen Problems

$$\dot{v}(t) = A(t)v(t).$$

Für die Zeilen von  $A$  gilt die gleiche lineare Abhängigkeit wie für die Zeilen von  $\frac{\partial}{\partial z} F$ . Also gibt es nur einen Eigenwert verschieden von 0 und es gilt

$$\frac{d}{dt} (\nu_j v_i - \nu_i v_j) = \nu_j \dot{v}_i - \nu_i \dot{v}_j = 0.$$

Dies gibt uns die  $n - 1$  Erhaltungsgrößen  $E_l := \nu_l v_1 - \nu_1 v_l$  für  $l \in \{2, \dots, n\}$ . Um das Problem auf ein Eindimensionales zu reduzieren, können wir substituieren durch:

$$v_l(t) = \frac{\nu_l v_1(t) - E_l}{\nu_1}$$

Wir wählen nun einen Vektor  $\xi$  mit  $\nu_l \xi_1 - \nu_1 \xi_l = 0 = E_l$  für  $l \in \{2, \dots, n\}$  und betrachten

$$A_{\{1\} \times D}(t)\xi = - \left[ \sum_{i=1}^n \nu_i \int_0^1 \frac{\partial P(t, \theta)}{\partial z_i} d\theta \right] \xi_1 - \sum_{i=2}^n E_i \int_0^1 \frac{\partial P(t, \theta)}{\partial z_i} d\theta.$$

Der zweite Summand verschwindet, da  $E_i = 0$ . Wegen des Zusammenhangs  $\nu_l \xi_1 = \nu_1 \xi_l$  gilt außerdem

$$A_{\{l\} \times D}(t)\xi = - \sum_{i=1}^n \left[ \nu_i \int_0^1 \frac{\partial P(t, \theta)}{\partial z_i} d\theta \right] \xi_l.$$

$\xi$  ist also ein Eigenvektor von  $A$ , unabhängig von  $t$  und mit dem Eigenwert

$$-\lambda(t) := - \sum_{i=1}^n \nu_i \int_0^1 \frac{\partial P(t, \theta)}{\partial z_i} d\theta.$$

Es ist wenig überraschend, dass  $\nu$  die Beschreibung von  $\xi$  erfüllt. Da es nur einen Eigenvektor mit nicht trivialem Eigenwert gibt, ergibt die Eigenvektorerlegung des homogenen Problems

$$\dot{v}(t) = \frac{d}{dt} p_\nu(v(t)) = -\lambda(t) \cdot p_\nu(v(t)),$$

wobei  $p_\nu$  die Orthogonalprojektion auf den Unterraum  $\langle \nu \rangle$  ist. Die Lösung entspricht der einzigen nicht trivialen Fundamentallösung und definiert den linearen Flussoperator:

$$v(t) = p_\nu(v_0) \exp\left(\int_{t_0}^t -\lambda(s) ds\right) + [v_0 - p_\nu(v_0)] =: \Phi^{t, t_0}(v_0)$$

Variation der Konstanten liefert uns also folgende Lösung für das inhomogene Problem:

$$\begin{aligned} w(t) &= \Phi^{t, t_0} \left[ w_0 + \int_{t_0}^t \Phi^{t_0, \tau}(b(\tau)) d\tau \right] \\ &= \Phi^{t, t_0}(w_0) + \int_{t_0}^t \Phi^{t, \tau}(b(\tau)) d\tau \end{aligned}$$

Setzen wir die Definition von  $\Phi$  ein, erhalten wir

$$\begin{aligned} w(t) &= p_\nu(w_0) \exp\left(\int_{t_0}^t -\lambda(s) ds\right) + [w_0 - p_\nu(w_0)] \\ &\quad + \int_{t_0}^t p_\nu(b(\tau)) \exp\left(\int_\tau^t -\lambda(s) ds\right) + [b(\tau) - p_\nu(b(\tau))] d\tau \\ &= \left[ \left( w_0 + \int_{t_0}^t b(\tau) d\tau \right) - p_\nu \left( w_0 + \int_{t_0}^t b(\tau) d\tau \right) \right] \\ &\quad + p_\nu \left[ w_0 \exp\left(\int_{t_0}^t -\lambda(s) ds\right) + \int_{t_0}^t b(\tau) \exp\left(\int_\tau^t -\lambda(s) ds\right) d\tau \right]. \end{aligned}$$

Die beiden Summanden in eckigen Klammern der letzten Darstellung sind aufgrund der Projektion orthogonal zueinander. Damit  $\lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = 0$  gilt,

müssen die beiden Summanden also unabhängig voneinander verschwinden. Der erste Summand wird allerdings, abgesehen von seiner Richtung, in keins-ter Weise durch die Reaktion beeinflusst. Gilt nun außerdem  $\tilde{h}(t) = h(t)$ , sprich  $b(t) = 0$ , so entspricht der erste Summand  $w_0 - p_\nu(w_0)$  und dies ist je nach Wahl der Startwerte  $\tilde{z}(0), z(0)$  nicht 0.

Determiniertheit im klassischen Sinne kann also für Reaktionen der Form (6.5) ausgeschlossen werden. Dies gilt allerdings nicht unbedingt für Reaktionen, die so in ein größeres Netzwerk eingebettet sind, dass  $h$  explizit auch von  $z_D$  abhängt. In solchen Fällen ändert die Jacobimatrix ihre Form und kann unter Umständen durchaus Satz 2 genügen.

Man beachte, dass wir an dieser Stelle weder die Voraussetzungen (6.6) und (6.7) noch die Begrenztheit von  $h$  verwendet haben. Begünstigen wir nun also unsere Situation und setzen diese ein.

Voraussetzung (6.6) stellt sicher, dass  $-\lambda(t) < 0$ .

Können wir annehmen, dass durch die nicht autonomen Effekte eine gewisse minimale Produktionsrate der Reaktanten sichergestellt ist, sprich  $h_i(t) \geq h_0 > 0$ , so können wir zusammen mit Voraussetzung (6.7) schlussfolgern, dass eine minimale Reaktantenkonzentration nicht unterschritten wird, sprich  $z_i(t) \geq z_0 > 0$ . Wenn wir außerdem Dissipativität voraussetzen, wissen wir, dass  $z$  nach genügend langer Zeit ein Kompaktum nicht mehr verlässt. Da  $-\lambda(t) = -\sum_{i=1}^n \nu_i \int_0^1 \frac{\partial P(t, \theta)}{\partial z_i} d\theta$  und  $P$  nur auf einem Kompaktum ausgewertet wird, erhalten wir eine obere Schranke  $-\lambda(t) \leq -\lambda_0 < 0$ .

Angesichts dieser begünstigten Situation erhalten wir eine obere Schranke für den Betrag des zweiten Summanden der Differenz  $w$ :

$$\begin{aligned} & \left\| p_\nu(w_0) \exp\left(\int_{t_0}^t -\lambda(s) ds\right) + \int_{t_0}^t p_\nu(b(\tau)) \exp\left(\int_\tau^t -\lambda(s) ds\right) d\tau \right\|_2 \\ & \leq \|p_\nu(w_0)\|_2 |e^{-\lambda_0(t-t_0)}| + \int_{t_0}^t \|p_\nu(b(\tau))\|_2 |e^{-\lambda_0(t-\tau)}| d\tau \end{aligned}$$

Betrachten wir nun den Grenzwert für  $t \rightarrow \infty$ , können wir den Satz der majorisierten Konvergenz anwenden und alle Terme verschwinden. Die Beschränktheit von  $b(\tau) = \tilde{h}(\tau) - h(\tau)$  folgt aus der Beschränktheit von  $\tilde{h}$  und  $h$ . Wir können also über die Differenz  $w$  sagen

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = \left( w_0 + \int_{t_0}^{\infty} b(\tau) d\tau \right) - p_\nu \left( w_0 + \int_{t_0}^{\infty} b(\tau) d\tau \right),$$

also  $\lim_{t \rightarrow \infty} p_\nu(w(t)) = 0$ . Dies ist ein interessantes Ergebnis, denn es be-

deutet insbesondere, dass

$$\begin{aligned} 0 &= \lim_{t \rightarrow \infty} p_\nu(\dot{w}(t)) \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \nu P(\tilde{z}(t)) - p_\nu(\tilde{h}(t)) - \nu P(z(t)) + p_\nu(h(t)) \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \nu [P(\tilde{z}(t)) - P(z(t))] \end{aligned}$$

und somit die Konvergenz der Reaktionsraten, was ein beachtenswerter Aspekt in der Anwendung sein kann. Das Resultat führt zu folgendem Lemma:

**Lemma 8.** *Ist der Einfluss eines Subsystems von Reaktanten  $A$  auf ein Subsystem von Produkten  $B$  durch die chemische Master-Gleichung (6.5) beschrieben und folgende Voraussetzungen sind erfüllt,*

1.  *$B$  wird durch  $I_B$  determiniert;*
2. *Die Reaktanten haben einen positiven Effekt auf die Propensität, sprich  $\frac{\partial P}{\partial z_i} > 0$  für alle  $i \in A$ ;*
3. *Das gesamte System ist dissipativ;*
4. *Es existiert ein  $z^0 \in \mathbb{R}^+$  sodass  $z_i(t) \geq z^0$  für alle  $i \in A$ ;*
5. *Die nicht autonomen Effekte  $h(t)$  sind beschränkt;*

*so wird  $B$  auch durch  $(I_B \setminus A) \cup I_A$  determiniert.*

[Jamshidi] zeigte bereits den Dualismus zwischen der Linearisierung für Konzentrationen und Vektorflüsse. Beispiel 6.4 hat gezeigt, dass eine ähnliche Struktur für die Zeitkurse nicht besteht. Es kann daher ratsam sein, neben dem Konzept der Determinierung von Konzentrationen, zusätzlich ein Konzept der Determinierung des Vektorflusses zu untersuchen.

## 7 Fazit und Ausblick

Eine angedachte Anwendung der Ergebnisse ist das Erleichtern von Überwachung und Kontrolle gen-regulatorischer Netzwerke und Signaltransduktionsnetze. Der Aufwand beider Anwendungen hängt maßgeblich von der Anzahl der zu beobachtenden oder zu beeinflussenden Spezies des Netzwerkes ab. Anhand von Beispielen aus der Biologie konnte [Fiedler1] bereits zeigen, dass sich in sehr umfangreichen regulatorischen Netzwerken teils sehr kleine Mengen von determinierenden Knoten finden lassen. Bisher war es

allerdings nötig, alle gerichteten Kreise des Netzwerkes mit der Menge von ausgewählten Knoten zu brechen. Satz 2 zeigt, dass diese Menge unter gewissen Umständen noch weiter reduziert werden kann und es konnten konkrete Beispielsysteme gefunden werden, die determiniert werden können, ohne alle gerichteten Kreise zu brechen. Es bleibt allerdings die Frage offen, ob diese Menge von determinierenden Knoten noch weiter reduziert werden kann.

Des Weiteren wurde anhand von Beispiel 6.4 gezeigt, dass das Konzept der Determinierung an seine Grenzen stößt, wenn es darum geht, Reaktionsraten eines Netzwerkes zu überwachen oder zu kontrollieren. Obwohl das Subsystem als nicht determinierbar gilt, wird der Einfluss des Subsystems auf seine Nachfolger determiniert. Es ist also unter Umständen möglich, die Menge der Knoten, die überwacht oder kontrolliert werden, noch weiter zu reduzieren, wenn dafür auf die Kontrollierbarkeit der Konzentrationen einzelner Knoten des Netzwerkes verzichtet wird. Eine genaue Erläuterung eines solchen Konzeptes, als auch allgemeine Implikationen bleiben wir dem Leser allerdings schuldig.

Eine weitere Schwäche des Konzeptes der Determinierbarkeit wird zum Beispiel durch Lemma 3 ersichtlich. Ein einziger instabiler Orbit verhindert die Anwendbarkeit des Konzeptes, selbst wenn jede andere Lösung durch Kontrolle der Vorgängerknoten erreicht werden kann. Da instabile Lösungen in der Anwendung ohnehin meist nicht erstrebenswert sind, ist es eventuell ratsam, das Konzept leicht abzuschwächen, um den Anwendungsbereich zu erweitern.

Ein letzter Ausblick auf eine mögliche Fortsetzung der Arbeit bezieht sich auf die Wahl der Zeitkurse der Vorgänger  $z_{I_D}$  eines zu kontrollierenden Subsystems  $D$ . Selbst wenn  $D$  nicht durch seine Vorgänger  $I_D$  determiniert wird, könnte es möglich sein, durch eine spezielle Wahl des Zeitkurses von  $\tilde{z}_{I_D}$  mit

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_{I_D}(t) - z_{I_D}(t) = 0 \quad (7.1)$$

die bezüglichen Lösungen des Subsystems  $\tilde{z}_D$  und  $z_D$  zueinander zu führen, sprich  $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_D(t) - z_D(t) = 0$ , selbst wenn dies nicht für beliebige  $\tilde{z}_{I_D}(t)$  mit der Eigenschaft (7.1) gilt. Ob und wann ein solches  $\tilde{z}_{I_D}$  existiert und wie genau es gewählt werden muss, könnte ein sehr nützliches Hilfsmittel in der Anwendung auf gen-regulatorische Netzwerke und Signaltransduktionsnetze sein.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit und über den Verlauf meines gesamten Studiums hinweg unterstützt haben.

In erster Linie gebührt mein Dank den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Nicht-lineare Dynamik an der Freien Universität Berlin für die fachliche Beratung und Inspiration durch zahlreiche Seminare. Insbesondere möchte ich mich bei Prof. Fiedler bedanken, der mir die Grundlagen vermittelte und mich stets auf den richtigen Weg führte. Genauso gilt mein Dank Isabelle Schneider, Hannes Stuke, Mark Curran und Dr. Stefan Liebscher, die mich geduldig anhörten und halfen offene Fragen zu beantworten.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei Freunden und Familie für Unterstützung und Rückhalt während des gesamten Studiums.

## 9 Literatur

- [Alon] Uri Alon. *An Introduction to Systems Biology*. Chapman & Hall/CRC, 2007.
- [Arnold] V.I. Arnold. *Ordinary Differential Equations*. MIT Press Cambridge MA, 1973.
- [Feinberg] M. Feinberg. *The Existence and Uniqueness of Steady States for a Class of Chemical Reaction Networks*. Arch. Rational Mech. Analysis 132: 311–370, 1995.
- [Fiedler1] B. Fiedler, A. Mochizuki, G. Kurosawa, D. Saito. *Dynamics and control at feedback vertex sets. I: Informative and determining nodes in regulatory networks*. J. Dyn. Differ. Equations. 25: 563–604, 2013.
- [Fiedler2] B. Fiedler, A. Mochizuki. *Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 2. Regular monomolecular systems*. Submitted 2014.
- [Fiedler3] B. Fiedler, A. Scheel *Dynamics of Reaction-Diffusion Patterns*. In Trends in Nonlinear Analysis, Festschrift dedicated to Willi Jäger for his 60th birthday, M. Kirkilionis, R. Rannacher, F. Tomi (eds.), Springer-Verlag, Heidelberg. 23–152, 2003.
- [Foias] C. Foias, R. Temam. *Determination of the solutions of the Navier-Stokes equations by a set of nodal values*. Math. Comput. 43: 117–133, 1984.

- [Geršgorin] S. Geršgorin (S. Gerschgorin). *Über die Abgrenzung der Eigenwerte einer Matrix* Bulletin de l'Académie des Sciences de l'URSS. Classe des sciences mathématiques et na. 6: 749–754, 1931.
- [Hill] A. V. Hill. *The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hæmoglobin on its Dissociation Curves*. J. Physiol. Suppl. 40: iv–vii 1910.
- [Jamshidi] N. Jamshidi, B. Ø. Palsson. *Flux-Concentration Duality in Dynamic Nonequilibrium Biological Networks*. Biophys J. 97(5): L11–L13, 2009.
- [Lohmiller] Winfried Lohmiller, Jean-Jacques E. Slotine *On Contraction Analysis for Nonlinear Systems*. Automatica. 34(6): 683–696, 1998.
- [Mochizuki] A. Mochizuki, G. Kurosawa, D. Saito, and B. Fiedler. *Dynamics and control at feedback vertex sets. II: Monitoring the diversity of molecular activities in regulatory networks*. J. Theor. Biol. 335: 130–146, 2013.
- [Mochizuki2] A. Mochizuki, B. Fiedler. *Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network*. Submitted 2014.
- [Thomas] R. Thomas, J. Richelle. *Positive feedback loops and multistationarity*. Discrete Appl. Math. 19: 381–396, 1988.

## Erklärung der Urheberschaft

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form in keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Unterschrift