

“Konvexe und torische Geometrie zur Analyse komplexer Dynamik in chemischen Reaktionssystemen“

Zusammenfassung der Dissertation vorgelegt von Dipl.-Biophys. Anke Sensse

In dieser Abhandlung wird ein vielfältiges Arsenal an mathematischen Hilfsmitteln aufgewendet, um die Dynamik verschiedenartiger chemischer Reaktionssysteme zu untersuchen. Sie gliedert sich in zwei Teile, wobei jeder Teil aus einem Theorieteil und einer Anwendung an einem realistischen Beispielmmodell besteht.

Der erste Teil (Kapitel zwei, drei und vier) verdeutlicht die Anwendbarkeit und den Nutzen algebraischer Geometrie bei der Analyse stationärer Lösungen chemischer Reaktionssysteme mit polynomiellen Geschwindigkeitsgesetzen. Dabei werden Konzepte der konvexen und torischen Geometrie zusammengefügt, um die Methoden der stöchiometrischen Netzwerkanalyse zu ergänzen und zu spezifizieren. Dies wird anhand der Lösung mehrere Modelle zur elektrokatalytischen Ameisensäureoxidation (Kapitel vier) vorgeführt.

Der zweiten Teil (Kapitel fünf, sechs und sieben) beleuchtet die Zusammenhänge zwischen speziellen Netzwerkstrukturen und fundamentalen Systemeigenschaften. Fokus des Interesse ist der Einfluss von Rückkopplungsschleifen auf das Verzweigungsverhalten. Neben einer Klassifikation instabiler Netzwerke hinsichtlich der Art der Instabilität erfolgt eine Beschreibung von möglichen Erweiterungen solcher Netzwerke zu bistabilen, oszillatorischen und chaotischen Systemen. Zur Bestimmung des Verzweigungsverhaltens werden die algebraischen Betrachtungen durch numerische Untersuchungen und Simulationen ergänzt. Dies ermöglicht schließlich auch eine Vermutung über Chaos erzeugende Netzwerkstrukturen. Diese werden in einem gängigen Modell zur Peroxidase-Oxidase-Reaktion identifiziert, und die Art der chaotischen Attraktoren im Hinblick auf etwaige Shil'nikov Orbits wird näher bestimmt (Kapitel sieben). Zur Unterstützung der Netzwerkanalysen wird an verschiedenen Stellen Graphentheorie verwendet.

Zentrales Interesse des ersten Teils ist es, durch die Betrachtung verschiedener algebraischer Strukturen im Raum der Reaktionsraten die Menge der stationären Lösungen auf eine niederdimensionale Struktur einzuschränken. Die Menge der nichtnegativen stationären Reaktionsraten bildet einen konvexen polyhedralen Kegel, während der Raum der möglichen Reaktionsraten im Allgemeinen und der Raum der stationären Reaktionsraten im Besonderen durch die deformierte torische Varietät begrenzt sind. Die stationären Reaktionsraten sind folglich auf den Durchschnitt der deformierten torischen Varietät durch den konvexen polyhedralen Kegels beschränkt. Diese Durchschnittsmenge stellt bei Systemen mit einer Erhaltungsgröße eine Kurve im Raum der Reaktionsraten dar. Diese Durchschnittskurve der stationären Reaktionsraten kann auf die Menge der stationären Konzentrationen abgebildet werden. Diese Abbildung ist im Allgemeinen surjektiv und unter bestimmten Voraussetzungen sogar injektiv. Die Überführung der Kurve stationärer Reaktionsraten in den Konzentrationsraum erfolgt mit Hilfe der Hermiten Normalform. Im Konzentrationsraum ist durch die Erhaltungsgröße eine weitere einschränkende Struktur definiert. Sie stellt eine Ebene dar, die die Kurve stationärer Konzentrationen schneidet.

Die Injektivität der Abbildung aus dem Raum stationärer Reaktionsraten in den Raum

stationärer Konzentrationen bietet erhebliche Vorteile. Einerseits können die Ergebnisse der stöchiometrischen Netzwerkanalyse aus dem Raum der Reaktionsraten direkt auf den Konzentrationsraum übertragen werden. Andererseits ist es möglich, für die stationären Reaktionsraten eine analytische Lösung zu finden, anhand derer mit Hilfe der injektiven Abbildung die analytische Lösung der stationären Konzentrationen berechnet werden kann. Dies funktioniert auch dann, wenn die traditionellen Algorithmen zur Bestimmung der stationären Zustände versagen.

Auf dem Raum der Reaktionsraten kann ein neues Koordinatensystem definiert werden. In diesen Koordinaten hat die Jakobimatrix eine spezielle Form, die die Anwendung von Sätzen der Matrixstabilität ermöglicht. Zu diesem Zweck müssen besondere Strukturen untersucht werden, die Rückkopplungsschleifen genannt werden. Diese sind als Matrixstrukturen in der Jakobimatrix oder als Graphenstrukturen in einem gerichteten Pseudographen zu erkennen, zu dem die Jakobimatrix in Reaktionsratenkoordinaten die Adjazenzmatrix bildet. Mit Hinblick darauf wird gezeigt, wie das System der kinetischen Gleichungen durch die Inzidenz- und Adjazenzmatrizen zweier Graphen dargestellt werden kann. Der gerichtete Pseudograph, der die Systemstabilität repräsentiert, geht aus diesen Graphen hervor.

Die Reaktionsratenkoordinaten und die Definition der Rückkopplungsschleifen ermöglichen eine Neuformulierung und eine Vereinfachung der bestehenden Stabilitätskriterien. Die Rückkopplungsschleifen beeinflussen die Koeffizienten des charakteristischen Polynoms und somit das Verzweigungsverhalten. In Anbetracht dessen sind sie als der Ursprung von Instabilität zu begreifen. Die Anordnung von Rückkopplungsschleifen in einem Reaktionsnetzwerk ist für die dynamischen Eigenschaften des zugehörigen kinetischen Systems entscheidend. Dies rechtfertigt eine Klassendefinition anhand von Rückkopplungsschleifen.

Um dies zu verdeutlichen, werden Familien von Matrizen anstelle der parameterabhängigen Jakobimatrix und Familien von Polynomen anstelle des parameterabhängigen charakteristischen Polynoms betrachtet. Die Familie aller Matrizen mit dem gleichen Vorzeichenmuster und die zugehörige Familie aller Polynome mit dem gleichen Vorzeichenmuster in den Koeffizienten beschreiben Systeme mit der gleichen Anordnung von Rückkopplungsschleifen.

Als Beispielsysteme zur Anwendung torischer Geometrie werden im vierten Kapitel verschiedene Modelle zur elektrokatalytischen Ameisensäureoxidation untersucht. Zur Modellierung werden das Butler-Volmer- und das Massenwirkungsgesetz verwendet. Nach einer geeigneten Substitution weisen die kinetischen Gleichungen polynomielle Struktur auf, wodurch die Betrachtung der deformierten torischen Varietät als algebraische Struktur ermöglicht wird. Der Durchschnitt der deformierten torischen Varietät durch den konvexen Kegel führt auf die Kurve der stationären Reaktionsraten. Die Überführung der Kurve stationärer Reaktionsraten in den Konzentrationsraum mit Hilfe der Hermiten Normalform ist eindeutig. Während die Kurve stationärer Reaktionsraten linear ist, bildet die Kurve stationärer Konzentrationen eine Parabel. Im Konzentrationsraum bildet die lineare Bedingung der Erhaltungsgröße, die sich aus der Gesamtanzahl der Adsorptionsplätze auf der Elektrode ergibt, eine Ebene. Die Schnittpunkte dieser Ebene

mit der Kurve stationärer Konzentrationen stellen die tatsächlichen stationären Zustände dar. Abhängig von der Lage der Kurve und der Ebene relativ zueinander gibt es genau zwei stationäre Zustände oder gar keinen, oder es existiert genau ein stationärer Zustand, der eine Sattel-Knoten Verzweigung darstellt. Keine stationären Zustände entstehen, wenn der galvanostatisch vorgegebene Strom sehr hoch ist, während die katalytischen Eigenschaften der Elektrode gering sind. In diesem Fall kann der Reaktionsstrom den vorgegebenen Strom nicht mehr ausgleichen, was am stationären Zustand Bedingung wäre. Bei einer hinreichend großen Anzahl von Adsorptionsplätzen und einer hohen Ratenkonstanten der direkten Ameisensäureoxidation, die den Hauptstromträger darstellt, kann der Reaktionsstrom den vorgegebenen Strom ausgleichen. In diesem Fall bestehen zwei stationäre Zustände, einer bei einer hohen Bedeckung von Kohlenmonoxid und einer bei einer hohen Bedeckung von Sauerstoff. Der stationäre Zustand mit einer hohen Sauerstoffbedeckung ist immer exponentiell instabil. Der stationäre Zustand mit einer hohen Kohlenmonoxidbedeckung ist stabil oder oszillatorisch instabil. Oszillationen um den stationären Zustand mit einer hohen Kohlenmonoxidbedeckung erscheinen nur bei hohen Ratenkonstanten der direkten Ameisensäureoxidation sowie der Adsorption von Sauerstoff, niedrigen Ratenkonstanten der Adsorption und Oxidation von Kohlenmonoxid und einem hohen Durchtrittsfaktor. Unter dieser Bedingung ist die Dynamik des Doppelschichtpotenzials schnell im Vergleich zur Dynamik der chemischen Spezies. Verschiedene Variationen des galvanostatischen Modells zur Ameisensäureoxidation wurden untersucht. In einem Modell wurden alle Stromträger berücksichtigt, in einem anderen wurde der Hauptstromträger potenzialabhängig modelliert, und in einem dritten wurde Ameisensäure als zeitabhängige Größe miteinbezogen. In allen galvanostatischen Modellen musste Bistabilität aufgrund der parabolischen Form der Kurve stationärer Konzentrationen ausgeschlossen werden. Der Einfluss der Stromträger führte nur zu einer Verschiebung der Grenzen des oszillatorischen Bereichs.

Die analytische Lösung der potentiostatischen Modelle bringt mehrere Schwierigkeiten mit sich. Da das Doppelschichtpotenzial sowohl exponentiell als auch linear in den kinetischen Gleichungen auftritt, sind zwei Substitutionen notwendig, um die Einschränkungen der torischen Varietät anwenden zu können. Sogar die Konvexitätsbedingung ist verletzt, da das Doppelschichtpotenzial negativ werden kann. Aufgrund der exponentiellen Abhängigkeit der beiden Hilfsvariablen stellt die torische Varietät keine Kurve sondern eine Ebene dar. Im Konzentrationsraum muss diese Ebene nicht nur mit der Ebene der Erhaltungsgröße, sondern auch mit der Kurve der exponentiellen Abhängigkeit der Hilfsvariablen geschnitten werden. Nach Linearisierung dieser Kurve konnte für die potentiostatischen Modelle das Auftreten von Bistabilität nachgewiesen werden. In diesem Fall koexistieren ein stabiler stationärer Zustand bei hoher Kohlenmonoxidbedeckung, ein stabiler stationärer Zustand bei hoher Sauerstoffbedeckung und ein instabiler Zustand bei einer mittleren Bedeckung durch beide Spezies. Des weiteren kann gezeigt werden, dass die stabilen stationären Zustände in einer Hopf-Verzweigung oszillatorisch instabil werden.

Im zweiten Teil dieser Abhandlung werden Möglichkeiten vorgestellt, ein instabiles Netzwerk zu erzeugen, es zu einem bistabilen, oszillatorischen System weiter zu entwickeln und es schließlich in ein chaotisches System zu verwandeln. All diese Ver-

änderungen ergeben sich aus unterschiedlichen Kombinationen der Rückkopplungsschleifen und sind somit eine Folgerung aus den Konvexitätseigenschaften der Menge nichtnegativer stationärer Reaktionsraten. Rückkopplungsschleifen können eine stabilisierende oder destabilisierende Wirkung haben. Instabile Netzwerke werden durch die Art ihrer destabilisierenden Rückkopplungsschleife bestimmt. Nichtnegative destabilisierende Rückkopplungsschleifen zeichnen die autokatalytischen Netzwerke aus. Instabile Netzwerke, die nur negative destabilisierende Rückkopplungsschleifen enthalten, werden als nichtautokatalytisch bezeichnet. Die autokatalytischen Netzwerke werden noch weiter unterteilt. Enthält die destabilisierende Schleife nur positive Elemente, so liegt eine synergistische Autokatalyse vor. Enthält sie eine gerade Anzahl negativer Elemente, so handelt es sich um eine kompetitive Autokatalyse. Eine synergistische Autokatalyse kann entweder durch eine positive 1-Schleife oder durch eine null 1-Schleife und eine positive 2-Schleife verwirklicht werden. Sie ist im Netzwerk an der typischen Reaktion $x \rightarrow nx, n > 1$ zu erkennen.

Die autokatalytischen Instabilitäten allein können kein physikalisch sinnvolles System darstellen, da sie für gewöhnlich nur exponentiell instabile stationäre Zustände hervorbringen. Um Bistabilität zu gewährleisten, muss die Instabilität durch das Hinzufügen von stabilen extremen Unternetzwerken ausgeglichen werden. Diese bestehen meistens aus Ein- und Ausflüssen der Spezies. Um ein oszillierendes System zu erzeugen, muss eine weitere Spezies eingefügt werden, die eine stabilisierende Rückkopplungsschleife zu der autokatalytischen Spezies bildet. Die bistabilen oszillatorischen Systeme werden Aktivator-Inhibitor-Systeme genannt. Sie enthalten als minimale Bestandteile eine autokatalytische Reaktion für die Instabilität, einige Ein- und Ausflüsse für die Bistabilität und eine negative Rückkopplungsschleife für Oszillationen. Aktivator-Inhibitor-Systeme weisen ein sehr charakteristisches Verzweigungsschema im Zwei-Parameter-Diagramm auf. Dies ist häufig ein kreuzförmiges Phasendiagramm, was mit kleinen Modifikationen sowohl bei synergistischen, als auch bei kompetitiven Oszillatoren zu finden ist. Nur die synergistischen positive 1-Schleife Oszillatoren weichen stärker von dem Grundschema ab, da bei ihnen das charakteristische Kreuz der Hopf Linien gewöhnlich nicht auftritt.

Von besonderem Interesse sind die beiden Bogdanov-Takens-Punkte, in denen homokline Orbits entstehen. Die Linien homokliner Orbits können im bistabilen Bereich verfolgt werden. In höherdimensionalen Systemen reichen sie bis weit in den oszillatorischen Bereich hinein. Erweiterte Aktivator-Inhibitor-Systeme weisen zusätzlich zu den minimalen Bestandteilen noch weitere Spezies und Rückkopplungsschleifen auf. Auch diese erweiterten Oszillatoren formen ein kreuzförmiges Phasendiagramm. Da sie allerdings im Allgemeinen von höherer Dimension sind, müssen weitere Verzweigungen höherer Einbettungsdimension und das Auftreten von Chaos berücksichtigt werden.

Wird eine dritte Spezies zu einem minimalen zweidimensionalen synergistischen positive 1-Schleife Oszillator hinzugefügt, gibt es acht Möglichkeiten mit dieser dritten Spezies unterschiedliche Rückkopplungsschleifen zu bilden. Die zusätzliche Spezies kann an den Aktivator oder an den Inhibitor gekoppelt werden, positiv oder negativ. In allen acht System kann Periodenverdopplung und Chaos gefunden werden. Der Bereich chaotischer Oszillationen ist in zwei unterschiedlichen Regionen des Zwei-Parameter-Raumes lokalisiert. Dieser Umstand erlaubt eine Einteilung der chaotischen Aktivator-Inhibitor-Systemen

in zwei Gruppen. Werden die Ratenkonstanten der Autokatalyse und des Aktivator-Einstroms als Verzweigungsparameter gewählt, öffnet sich die Kuspel nach rechts unten. In der ersten Gruppe chaotischer Oszillatoren befindet sich der chaotische Bereich rechts von der Kuspel dicht an der Sattel-Knoten Linie. In der zweiten Gruppe ist er links von der Kuspel dicht an der Hopf Linie. In der ersten Gruppe ist die Größe des chaotischen Bereichs relativ zum oszillatorischen Bereich größer als in der zweiten Gruppe. In Beispielsystemen beider Gruppen konnte das Auftreten von Shil'nikov Orbits durch eine Kontinuation der homoklinen Orbits und ein Überprüfen der Sattelpunkte nachgewiesen werden. Die gleiche Untersuchung wurde auch an synergistischen null 1-Schleife Oszillatoren durchgeführt. Dieser dreidimensionale Oszillator wurde durch eine vierte Spezies in unterschiedlichen Rückkopplungsschleifen erweitert. Auch wenn diese Sammlung höherdimensionaler Systeme nicht vollständig sein kann, werden durchweg die Ergebnisse unterstützt, die anhand der positive 1-Schleife Oszillatoren erzielt wurden. Dies rechtfertigt die folgende allgemeine Vermutung: Das Hinzufügen einer weiteren Spezies zu einem minimalen Aktivator-Inhibitor-System führt zu Chaos unabhängig von der Art der zusätzlichen Rückkopplungsschleife.

Dieses theoretische Ergebnis wird auf ein realistisches Modell zur enzymatischen Oxidation von *NADH* durch molekularen Sauerstoff angewandt. Diese Reaktion ist als das Peroxidase-Oxidase-Reaktionssystem bekannt. Das wesentliche Untersystem dieses Netzwerks umfasst den autokatalytischen Schritt, in dem NAD^* Radikale erzeugt werden, und die Oxidation dieser Radikale durch molekularen Sauerstoff. Diese beiden Reaktionen formen eine null 1-Schleife und eine positive 2-Schleife, die die Instabilität des Systems begründen. Die negative Rückkopplungsspezies, die für Oszillationen notwendig ist, ist durch die oxidierte Form des Enzyms, coIII , gegeben. Als Chaos erzeugende Spezies wurden drei verschiedene Reaktanten ausprobiert: Superoxid-Ion-Radikal, O_2^- , die reduzierte Form des Enzyms, Per^{2+} , und die native Form des Enzyms, Per^{3+} . Die entstehenden Unternetzwerke entsprechen in der Anordnung ihrer Rückkopplungsschleifen den Modellsystemen der zuvor aufgestellten Sammlung. In der gleichen Weise wie die Modellsysteme zeigen die drei Untersysteme des Peroxidase-Oxidase-Reaktionssystems chaotische Dynamik. Auch wenn in den Unternetzwerken die Anordnung der Rückkopplungsschleifen anders verwirklicht ist als in den Modellsystemen, so zeigen sie doch gleiches Verzweigungsverhalten in sehr ähnlichen Parameterbereichen. Auch die Form der chaotischen Attraktoren stimmt im Allgemeinen überein. Dies ist ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass auch das Auftreten komplexer Dynamik grundlegend durch die Anordnung der Rückkopplungsschleifen beeinflusst wird.