

Theorie der chemischen Reaktionsnetzwerke

February 2, 2016

1 Einleitung

Es gibt eine mathematische Theorie, die die Modellierung chemischer Reaktionen betrifft und die Anfang der 1970er Jahre von Martin Feinberg, Fritz Horn und Roy Jackson gegründet wurde. Seitdem wurde sie immer weiter entwickelt, wobei Feinberg weiterhin eine zentrale Rolle gespielt hat. Sie ist unter dem Namen 'Chemical Reaction Network Theory' und der Abkürzung CRNT bekannt. In dieser Vorlesung sollen wesentliche Aspekte dieser Theorie vorgestellt werden. Es gibt andere interessante mathematische Aspekte von chemischen Reaktionen aber hier stehen Themen die mit der CRNT zusammenhängen im Mittelpunkt. Der klassische Text auf diesem Gebiet ist ein Vorlesungsskript von Feinberg [8] aus dem Jahr 1980. Er ist sehr gut obwohl natürlich nicht mehr aktuell, da es seitdem viele weitere Entwicklungen gegeben hat. In diesem Skript basieren die ersten Abschnitte weitgehend auf dem Text von Feinberg. Eine andere gute Quelle ist ein Text von Gunawardena [13].

In der Chemie und der Biologie wird man oft mit Systemen von chemischen Reaktionen konfrontiert, die bestimmte problematische Aspekte aufweisen. Die Systeme sind manchmal sehr groß, d.h. sehr viele Stoffe sind beteiligt. Manchmal ist es so, dass man nicht einmal alle Stoffe kennt, die beteiligt sind. Außerdem ist es so, dass man wenig über die Mechanismen der beteiligten Reaktionen weiss. In der CRNT ist es meistens der Fall dass man annimmt, dass das Massenwirkungsgesetz gilt. Diese Annahme ist oft nicht sehr realistisch aber hat den Vorteil, einfach zu sein. In dieser Vorlesung wird hauptsächlich mit dieser Annahme gearbeitet. Selbst wenn diese Annahme gemacht wird bleibt das Problem, dass es für jede Reaktion eine Reaktionskonstante gibt, die oft nur sehr approximativ oder gar nicht bekannt ist. Mit diesem Hintergrund ist das Hauptziel der CRNT Aussagen zu bekommen, die auf große Systeme anwendbar sind und die möglichst wenig, am besten gar nicht, von den genauen Werten der Reaktionskonstanten abhängen.

Was für Systeme möchten wir gerne modellieren? Zunächst betrachten wir chemische Reaktoren, wie sie in der chemischen Industrie eingesetzt werden. Ein Reaktortyp ist der diskontinuierliche Rührkessel. Man füllt die chemischen Stoffe in ein Gefäß, rührt sie ständig und wartet bis die Konzentrationen sich einem stationären Zustand nähern. Wenn dies geeignet gemacht wird hat man

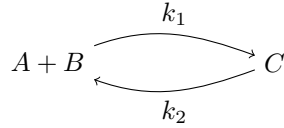
am Ende ein Produkt im Gefäß, das man gebrauchen kann. Dann kann man das Gefäß leeren und von vorne anfangen. Dabei kommt die Frage auf, ob es zu einem stationären Zustand kommen muss. Diese Frage wird uns später beschäftigen. Wenn die äußeren Umstände (z. B. Temperatur, Druck) konstant gehalten werden spricht man in diesem Fall von einem geschlossenen System. Der zweite wichtige Reaktortyp ist der kontinuierliche Rührkessel. In dem Fall ist das Gefäß mit zwei Röhren verbunden. Durch das eine Rohr wird ein Gemisch mit konstanter Zusammensetzung mit konstanter Geschwindigkeit eingeführt und durch das andere Material mit konstanter Geschwindigkeit abgeleitet. Auf diese Weise können Produkte mit konstanter Rate hergestellt werden. In diesem Fall spricht man von einem offenen System. Die CRNT kann sowohl offene als auch geschlossene Systeme beschreiben. In der Biologie werden viele Vorgänge durch chemische Reaktionen beschrieben, wobei man davon ausgehen muss, dass es in diesem Fall um offene Systeme handelt. Das Gefäß wird durch eine Zelle oder eine andere Einheit (z. B. einen Chloroplasten) ersetzt.

In der CRNT untersucht man die Lösungen von gewöhnlichen Differentialgleichungen, wobei die Unbekannten die Konzentrationen der beteiligten Stoffe sind, als Funktionen der Zeit. Warum dürfen wir annehmen, dass das System überhaupt durch Konzentrationen beschrieben werden darf? Dazu muss man annehmen, dass hinreichend viele Moleküle eines jeden Stoffes vorhanden sind. Sonst müsste man eine stochastische Beschreibung verwenden. In einem industriellen Reaktor dürfte diese Bedingung ohne weiteres erfüllt sein. In einer lebenden Zelle sieht es anders aus. Ein Bakterium hat ein Volumen von etwa 1 fl. Es sind nicht immer sehr viele Moleküle aller Stoffe vorhanden, die man modellieren möchte. Bei konkreten Anwendungen muss man diese Frage stellen. Wenn man angenommen hat, dass die Kontinuumsbeschreibung durch Konzentrationen angemessen ist bleibt noch die Frage, warum man die räumliche Abhängigkeit der Konzentrationen nicht berücksichtigen muss. Sonst müsste man die Diffusion modellieren und hätte es mit partiellen Differentialgleichungen zu tun (Reaktions-Diffusions-Gleichungen). Im chemischen Reaktor dient das Röhren dazu, etwaige räumliche Gradienten zu beseitigen. Der Reaktor wird auch so gebaut sein, dass inhomogene hydrodynamische Effekte keine Rolle spielen. In einer biologischen Zelle wird nicht gerührt aber eine Tatsache, die wir als Nachteil gesehen haben, die kleinen Dimensionen der Zelle, kann hier ein Vorteil sein. Die Auswirkungen der Diffusion breiten sich so schnell aus, dass in solchen kleinen Räumen die Konzentrationen sofort homogen werden. Räumliche Gradienten können in Anwendungen auf die Zellbiologie keineswegs immer vernachlässigt werden, aber manchmal. Es ist außerdem so, dass die Flüssigkeit sich auf den Skalen die von Interesse sind so verhält als wäre sie sehr zäh, so dass hydrodynamische Effekte vernachlässigt werden können. Ab diesem Punkt werden nur Modelle mit gewöhnlichen Differentialgleichungen betrachtet.

Jetzt beginnen wir damit, die Beschreibung der Reaktionen mathematisch zu formulieren. Sei \mathcal{S} eine endliche Menge, die Menge der Stoffe. Es ist oft in der Praxis so, dass man nicht alle Stoffe in das Modell aufnehmen kann, die tatsächlich vorhanden sind. \mathcal{S} ist dann die Menge der Stoffe, die im Modell sind und wir können sie zur Verdeutlichung interne Stoffe nennen. Es gibt manchmal

Stoffe die deshalb nicht modelliert werden, weil ihre Konzentrationen von denen der internen Stoffe nicht wesentlich beeinflusst werden. Wir nennen sie externe Stoffe. Z. B. finden viele Reaktionen in einer wässrigen Lösung statt. Das Wasser ist sehr wichtig für die Reaktionen aber Wassermoleküle werden weder verbraucht noch produziert. Man kann als Idealisierung die Konzentrationen der externen Stoffe als konstant annehmen. Diese konstanten Konzentrationen werden dann oft in den Reaktionskonstanten absorbiert, so dass sie im Modell nicht sichtbar sind.

Das nächste Element der Beschreibung sind die Reaktionen selbst. Betrachten wir zum Beispiel die Reaktion $2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$. Diese Formel könnte man als Zusammenfassung der Reaktion betrachten die stattfindet, wenn Wasserstoff verbrennt. In Wirklichkeit ist diese Reaktion viel komplizierter mit vielen Schritten wo, zum Beispiel, Wasserstoffradikale eine zentrale Rolle spielen. Auf solche Komplikationen gehen wir hier nicht ein. Wir betrachten einfach als Beispiel eine Reaktion der Form $2A + B \rightarrow 2C$ mit Stoffen A , B und C . Zwei Moleküle von A kommen mit einem Molekül von B zusammen und es werden zwei Moleküle von C produziert. In Wirklichkeit ist es sehr unwahrscheinlich, dass wie hier mehr als zwei Moleküle sich gleichzeitig nahe kommen, aber dieser Punkt wird hier nicht weiter betrachtet. Wenn \mathcal{S} gegeben ist, ist ein Komplex eine formale Linearkombination von Elementen aus \mathcal{S} mit ganzzahligen Koeffizienten. Man kann es auch so formulieren, dass ein Komplex eine Abbildung ist von \mathcal{S} nach \mathbb{R} . Die Menge der Komplexe in einem Netzwerk wird mit \mathcal{C} bezeichnet. Der Fall, den wir gerade eingeführt haben ist der, in dem die Werte dieser Funktion nichtnegative ganze Zahlen sind aber es stellt sich heraus, dass allgemeinere Fälle auch von Interesse sind. Wir werden einen Komplex oft mit y bezeichnen und den Wert der Funktion im Punkt mit dem Index i durch y_i . Die Zahlen y_i heißen in der Chemie stöchiometrische Koeffizienten. Die Komplexe in einem Reaktionsnetzwerk bilden eine endliche Teilmenge \mathcal{C} des Vektorraums der reellwertigen Funktionen auf \mathcal{S} mit punktweiser Addition. In der Chemie hat das Wort Komplex nicht nur diese Bedeutung aber wenn wir das Wort verwenden ohne es weiter zu qualifizieren dann ist diese Bedeutung gemeint. Der Raum der reellwertigen Funktionen auf \mathcal{S} hat eine natürliche Basis, die durch die charakteristischen Funktionen der Punkte von \mathcal{S} definiert wird. Die charakteristische Funktion im Punkt mit dem Index i wird mit ω_i bezeichnet. Auf diese Weise kann dieser Raum mit dem \mathbb{R}^m identifiziert werden, wo m die Anzahl der Elemente von \mathcal{S} ist. Im oben eingeführten Beispiel ist $m = 3$ und die Komplexe werden durch die Vektoren $[2, 1, 0]^T$ und $[0, 0, 2]^T$ dargestellt. Eine Reaktion ist ein geordnetes Paar von Komplexen. Das erste Element ist die linke Seite, mit den Stoffen die in die Reaktion hineingehen (manchmal Edukte genannt) und das zweite die rechte Seite mit den Produkten der Reaktion. Die Reaktion, die y in y' überführt kann auch als eine Funktion auf \mathcal{C} betrachtet werden, die den Wert -1 im Punkt y hat und den Wert $+1$ im Punkt y' . Der Raum der reellwertigen Funktionen auf \mathcal{C} hat auch eine natürliche Basis, die durch charakteristische Funktionen gegeben wird und kann mit dem \mathbb{R}^n identifiziert werden, wo n die Anzahl der Komplexe ist. Weil die Reaktionen, die in einem Modell vorkommen oft eine Zusammenfassung von mehreren elementaren Reak-

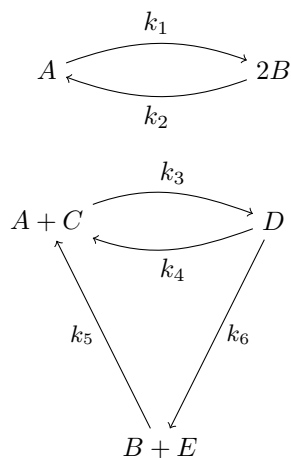


tionen sind, ist es auch sinnvoll, die Definition von Komplexen so zu erweitern, dass sie nichtnegative reellwertige Funktionen auf \mathcal{S} sind, die ihre Werte nicht in \mathbb{Z} haben müssen. In der Vorlesung werden wir diese erweiterte Definition verwenden. Die Funktion, die identisch Null ist, definiert auch ein Komplex, der oft mit 0 bezeichnet wird. Eine Reaktion, wo 0 auf der linken Seite steht ist eine Quelle, wo bestimmte Stoffe in das System eingeführt werden. Eine, wo 0 auf der rechten Seite steht ist eine Senke, wo bestimmte Stoffe aus dem System entfernt werden. In einem idealen Rührkessel kommen solche Reaktionen immer vor. Sie können auch andere Interpretationen haben. Z. B. hat man in Wirklichkeit $A \rightarrow B$, wo A ein externer Stoff ist und nur der interne Stoff B im Modell sichtbar ist. Der Raum der Funktionen auf \mathcal{R} kann mit dem \mathbb{R}^r identifiziert werden, wo r die Anzahl der Reaktionen ist.

Unter einem Reaktionsnetzwerk verstehen wir eine endliche Menge \mathcal{S} von Stoffen zusammen mit einer endlichen Anzahl \mathcal{C} von Komplexen bei denen die beteiligten Stoffe aus \mathcal{S} sind und einer endlichen Menge \mathcal{R} von Reaktionen bei denen die beteiligten Komplexe aus \mathcal{C} sind. Um Trivialitäten zu vermeiden nehmen wir an, dass es mindestens einen Stoff gibt, dass jeder Stoff in mindestens einem Komplex vorkommt, dass jeder Komplex in mindestens einer Reaktion vorkommt und dass die zwei Komplexe in einer Reaktion immer unterschiedlich sind. Wir können jedem Reaktionsnetzwerk einen gerichteten Graphen zuordnen. Die Knoten des Graphen sind die Komplexe und es gibt genau dann eine gerichtete Kante von y nach y' wenn die Reaktion $y \rightarrow y'$ im Netzwerk vorkommt.

Diese Begriffe werden jetzt mit einfachen Beispielen illustriert. Beispiel 1 beschreibt die Kombination von zwei Stoffen A und B zu einem Stoff C und der Zerfall von C bei dem A und B freigesetzt werden. Beispiel 2 besteht aus den Reaktionen $A \rightarrow C$, $B \rightarrow C$ und $C \rightarrow A + B$. In beiden Fällen ist die Menge der Stoffe $\{A, B, C\}$. Im ersten Fall ist die Menge der Komplexe $\{A + B, C\}$ und im zweiten $\{A, B, C, A + B\}$. Es gilt in Beispiel 1 $m = 3$, $n = 2$ und $r = 2$ und in Beispiel 2 $m = 3$, $n = 4$ und $r = 3$. Außerdem betrachten wir ein Netzwerk, das in [8] und [13] verwendet wird und das wir hier Beispiel 3 nennen. In diesem Fall ist die Menge der Stoffe $\{A, B, C, D, E\}$ und die Menge der Komplexe $\{A, 2B, A + C, D, B + E\}$. Es gilt $m = 5$, $n = 5$ und $r = 6$.

Eine Kantenfolge von y nach y' ist eine Folge $y^{(i)}$, $0 \leq i \leq k$ von Komplexen so dass $y^{(0)} = y$, $y^{(k)} = y'$ und dass für $0 \leq i \leq k - 1$ entweder $y^{(i)} \rightarrow y^{(i+1)}$ oder $y^{(i+1)} \rightarrow y^{(i)}$ aus \mathcal{R} ist. Wenn $y^{(i)} \rightarrow y^{(i+1)}$ immer aus \mathcal{R} ist heißt die Kantenfolge gerichtet. Der triviale Fall $k = 0$ wird zugelassen. Die Bedingung, dass eine Kantenfolge von v nach v' existiert definiert eine Äquivalenzrelation. Die entsprechenden Äquivalenzklassen heißen in der CRNT Verlinkungsklassen. In der üblichen Terminologie der Graphentheorie sind es die Zusammenhangskom-



ponenten. Die Zahl der Verlinkungsklassen wird mit l bezeichnet. Ein Netzwerk heißt reversibel wenn die Tatsache, dass $y \rightarrow y'$ im Netzwerk ist impliziert, dass auch $y' \rightarrow y$ zum Netzwerk gehört. Es heißt schwach reversibel wenn die Existenz einer gerichteten Kantenfolge von y nach y' immer die Existenz einer solchen Folge von y' nach y impliziert. Im Allgemeinen können wir eine Äquivalenzrelation definieren in dem wir sagen, dass y und y' genau dann äquivalent sind, wenn es sowohl eine gerichtete Kantenfolge von y nach y' gibt als auch eine gerichtete Kantenfolge von y' nach y . Die entsprechenden Äquivalenzklassen heißen in der CRNT starke Verlinkungsklassen. Jede starke Verlinkungsklasse liegt in einer Verlinkungsklasse und die Verlinkungsklassen eines Netzwerks stimmen genau dann mit den starken Verlinkungsklassen überein, wenn das Netzwerk schwach reversibel ist. Eine starke Verlinkungsklasse heißt terminal wenn es keine Reaktion gibt von einem Komplex in dieser Klasse zu einem Komplex in einer anderen starken Verlinkungsklasse. Die Anzahl der terminalen starken Verlinkungsklassen wird mit t bezeichnet. In jeder Verlinkungsklasse gibt es mindestens eine terminale Klasse. Wenn jede starke Verlinkungsklasse terminal ist, dann ist das Netzwerk schwach reversibel. In Beispielen 1, 2 und 3 haben die Netzwerke eine Verlinkungsklasse und $l = 1$. In Beispiel 3 sind es zwei, nämlich $\{A, 2B\}$ und $\{A + C, D, B + E\}$. Es gilt also $l = 2$. Die Netzwerke der Beispiele 1 und 3 sind schwach reversibel, so dass die Verlinkungsklassen auch die starken Verlinkungsklassen sind. Beispiel 2 ist nicht schwach reversibel. In dem Fall ist jeder Komplex eine starke Verlinkungsklasse für sich und die einzige terminale starke Verlinkungsklasse ist die, die aus $A + B$ besteht.

Mit Hilfe der natürlichen Basen kann man lineare Abbildungen zwischen Räumen von Funktionen auf endlichen Mengen mit Matrizen identifizieren. Diese Abbildungen kann man dadurch festlegen dass man die Bilder der charakteristischen Funktionen von Punkten unter der Abbildung angibt. Im Folgenden werden wir meistens zwischen diesen Matrizen und den entsprechenden Abbil-

dungen nicht unterscheiden. Ein Beispiel ist die Komplex-Matrix Y eines Reaktionsnetzwerks die so definiert ist, dass die Einträge einer bestimmten Spalte die stöchiometrischen Koeffizienten eines bestimmten Komplexes sind. Diese Matrix ist $m \times n$ und erfüllt $Y\omega_y = y$. In Beispiel 3 ist diese Matrix

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (1)$$

Eine andere Matrix I_a wird folgendermassen definiert. Die Zeilen dieser Matrix entsprechen den Komplexen und den Spalten den Reaktionen. Das Element mit Indizes (i, j) ist -1 wenn Komplex i auf der linken Seite der Reaktion j ist, $+1$ wenn Komplex i auf der rechten Seite der Reaktion j ist und sonst Null. Diese Matrix ist $n \times r$. In der stöchiometrischen Matrix N ist das Element mit Indizes (i, j) die Netto-Produktion des Stoffes i in der Reaktion j . Diese Matrix ist $m \times r$ und ihr Rang wird mit s bezeichnet. Eine Spalte dieser Matrix besteht aus den Netto-Produktionen der verschiedenen Stoffen in einer bestimmten Reaktion. In den Beispielen 1 und 2 kann man leicht sehen, dass dieser den Rang 1 bzw. 3 hat. In Beispiel 3 ist diese Matrix

$$\begin{bmatrix} -1 & 2 & -1 & 1 & 1 & 0 \\ 2 & -1 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix} \quad (2)$$

und es gilt $s = 3$. Es folgt aus den Definitionen, dass $N = YI_a$.

Ein Reaktionsnetzwerk wie hier definiert beschreibt, welche Stoffe mit welchen reagieren aber nicht wie der Ablauf der Reaktionen ist. Dieser letzte Punkt wird durch die Wahl einer Kinetik beschrieben. Dazu wird für jedes Element von \mathcal{R} eine reellwertige Funktion $v_{yy'}(c)$ festgelegt. Diese Funktion soll nichtnegativ sein und nicht identisch Null. Sie beschreibt die Reaktionsgeschwindigkeit wenn die Konzentrationen durch c gegeben werde. Die zeitliche Evolution der Konzentrationen wird dann durch das System

$$\frac{dc_i}{dt} = \sum_{yy' \in \mathcal{R}} v_{yy'}(c)(y'_i - y_i) \quad (3)$$

beschrieben. Die rechte Seite kann in der Form Nv geschrieben werden und es folgt, dass die Mengen der Form $c + \text{im}N$ invariant sind unter der zeitlichen Entwicklung. Diese Mengen heißen stöchiometrische Klassen. In Beispiel 2 gibt es nur eine solche Klasse. In Beispiele 1 und 3 haben sie die Kodimension 2.

Wie schon erwähnt ist die Kinetik, die am häufigsten verwendet wird die, die aus dem Massenwirkungsgesetz folgt. Diese Regel sagt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit $v_{yy'}$ proportional der Potenz der Konzentration eines Stoffes

ist die gleich der Anzahl von Molekülen dieses Stoffes ist, die in die Reaktion eingeht. Das heißt,

$$v_{yy'}(c) = k_{yy'} \prod_{s=1}^m c_i^{y_i^s}. \quad (4)$$

Mit der Abkürzung $c^y = \prod_{i=1}^m c_i^{y_i}$ bekommen wir die Evolutionsgleichungen

$$\frac{dc_i}{dt} = \sum_{(y,y') \in \mathcal{R}} k_{yy'} c^y (y'_i - y_i). \quad (5)$$

Hier wird angenommen, dass die Koeffizienten $k_{yy'}$ alle positiv sind. Eine Alternative ist über alle Paare von Komplexen zu summieren und $k_{yy'}$ gleich Null zu setzen für diejenigen Reaktionen die im Netzwerk das betrachtet wird nicht vorhanden sind. Das Ergebnis ist

$$\frac{dc_i}{dt} = \sum_{(y,y') \in \mathcal{C} \times \mathcal{C}} k_{yy'} c^y (y'_i - y_i) \quad (6)$$

Die Rechte Seite dieser Gleichung besteht aus Polynomen falls die stöchiometrischen Koeffizienten ganze Zahlen sind. Ansonsten besteht sie aus verallgemeinerten Polynomen, also Linearkombinationen von Produkten von positiven Potenzen der Koordinaten. In Beispiel 3 sehen die Gleichungen mit Massenwirkung folgendermassen aus

$$\frac{dc_A}{dt} = -k_1 c_A + k_2 c_B^2 - k_3 c_A c_C + k_4 c_D + k_5 c_B c_E, \quad (7)$$

$$\frac{dc_B}{dt} = 2k_1 c_A - 2k_2 c_B^2 - k_5 c_B c_E + k_6 c_D, \quad (8)$$

$$\frac{dc_C}{dt} = -k_3 c_A c_C + k_4 c_D + k_5 c_B c_E, \quad (9)$$

$$\frac{dc_D}{dt} = k_3 c_A c_C - (k_4 + k_6) c_D, \quad (10)$$

$$\frac{dc_E}{dt} = -k_5 c_B c_E + k_6 c_D. \quad (11)$$

Die rechte Seite der Evolutionsgleichungen, die jetzt mit $f(c)$ bezeichnet wird kann folgendermassen umgeschrieben werden. Wir definieren eine Abbildung Ψ von Funktionen auf \mathcal{S} zu Funktionen auf \mathcal{C} durch $\Psi(c) = \sum_{y \in \mathcal{C}} c^y \omega_y$ und eine lineare Abbildung A_k von Funktionen auf \mathcal{C} nach Funktionen auf \mathcal{C} durch $A_k(x) = \sum_{\mathcal{R}} k_{yy'} x_y (\omega_{y'} - \omega_y)$. In Beispiel 3 wird die Matrix A_k durch

$$\begin{bmatrix} -k_1 & k_2 & 0 & 0 & 0 \\ k_1 & -k_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_3 & k_4 & k_5 \\ 0 & 0 & k_3 & -k_4 - k_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_6 & -k_5 \end{bmatrix} \quad (12)$$

gegeben. Hier können wir bestimmte Eigenschaften beobachten, die die Matrix A_k immer besitzt. Die diagonalen Einträge sind negativ, die nichtdiagonalen Einträge sind nichtnegativ und die Summe jeder Spalte verschwindet. Die Größe f kann als die zusammengesetzte Abbildung $f = Y A_k \Psi$ geschrieben werden. Es gilt auch $I_a v = A_k \Psi$. Wir sehen, dass man die Abbildung f bekommen kann, in dem man drei Abbildungen zusammensetzt, wobei zwei davon linear sind. Es ist vermutlich diese versteckte lineare Struktur, die für die besonderen Eigenschaften der Gleichungen verantwortlich sind, die durch Reaktionsnetzwerke definiert werden.

Wenn man die qualitativen Eigenschaften der Lösungen eines dynamischen Systems untersucht dann spielen stationäre Lösungen, d.h. solche die nicht von der Zeit abhängen eine wichtige Rolle. Hier sind es die Lösungen der Gleichung $f(c) = 0$ und die Anzahl solcher Lösungen ist ein zentrales Thema in der CRNT. Die Lösungen, die für die Anwendungen von direktem Interesse sind sind die positiven, d.h. die bei denen $c_i > 0$ für alle i . Sei $g(c) = A_k \Psi(c)$. Dann ist $f(c) = Y g(c)$ und eine spezielle Klasse von stationären Lösungen sind die mit $g(c) = 0$. Wir nennen solche Lösungen 'Komplex-ausgeglichen' (englisch 'complex balanced'). Es gilt

$$A_k \Psi = \sum_{\mathcal{R}} k_{yy'} c^y (\omega_{y'} - \omega_y) = \sum_{\mathcal{R}} (k_{yy'} c^y - k_{y'y} c^{y'}) \omega_{y'}. \quad (13)$$

Eine noch speziellere Klasse sind die Lösungen bei denen $k_{yy'} c^y - k_{y'y} c^{y'} = 0$ für alle Komplexe y und y' . Wir nennen sie 'detailliert-ausgeglichen' (englisch 'detailed balanced'). Diese letzte Klasse war früher in der Chemie sehr beliebt. Es war eine wesentliche Einsicht der CRNT, dass auch allgemeinere stationäre Lösungen für die Chemie sehr nützlich sein können. Lösungen die detailliert-ausgeglichen sind sind nur in solchen Reaktionsnetzwerken möglich wo alle Reaktionen reversibel sind.

Eine Größe von zentraler Bedeutung in der CRNT ist die Defizienz. Sei δ' die Dimension des Vektorraums $\ker Y \cap \text{im} A_k$. Es handelt sich offenbar um eine nichtnegative ganze Zahl. Die Größe $g(u)$ ist in $\text{im} A_k$ enthalten. Deshalb ist für ein System mit $\delta' = 0$ jede stationäre Lösung Komplex-ausgeglichen. In [13] wird δ' als Defizienz definiert. Die in der Literatur übliche Definition, die auch in dieser Vorlesung verwendet wird, ist eine andere, die durch $\delta = n - l - s$ gegeben wird. Die Ungleichung $\delta \geq \delta'$ gilt immer aber die beiden Größen sind nicht immer gleich. Im schwach reversiblen Fall sind sie gleich. Diese Aussagen werden später bewiesen. Die Werte der Defizienz in den Beispielen 1-3 sind $\delta = 2 - 1 - 1 = 4 - 1 - 3 = 5 - 2 - 3 = 0$. Das bekannteste Theorem der CRNT betrifft den Fall wo die Defizienz Null ist. In dieser Vorlesung werden wir zuerst dieses Defizienz-Null-Theorem beweisen und dann Verallgemeinerungen betrachten, wo die Defizienz größer sein darf. Kurz zusammengefasst ist die Aussage, dass es für $\delta = 0$ im schwach reversiblen Fall genau eine positive stationäre Lösung gibt in jeder stöchiometrischen Klasse und dass es für Systeme mit $\delta = 0$ die nicht schwach reversibel sind keine positiven stationären Lösungen gibt. Außerdem sind die stationären Lösungen im schwach reversiblen Fall asymptotisch stabil innerhalb ihrer Klasse.

Was ist die Bedeutung solcher Aussagen für die Chemie und insbesondere für die Biologie? Auf diesen Gebieten wird oft stillschweigend angenommen, dass der Zustand eines Systems gegen ein eindeutig bestimmtes Gleichgewicht strebt. Dies ist aber in der Praxis nicht immer der Fall. Das Vorhandensein von mehreren stationären Lösungen gegen die ein System konvergieren könnte ist für die Beschreibung der Differenzierung von Zellen von Bedeutung. Stammzellen sind die ursprüngliche Quelle aller Zellen. Ihren endgültigen Zustand erreicht eine Zelle durch viele Generationen und in diesem Prozess ändert sich die Natur der Zelle. Sie wählt, sozusagen, zwischen verschiedenen Zuständen. In anderen Fällen konvergiert das System gar nicht sondern zeigt anhaltende Oszillationen. Ein einleuchtendes Beispiel ist das der biologischen Uhren. Das Defizienz-Null-Theorem und andere verwandte Ergebnisse liefern Kriterien mit denen man unter Umständen entscheiden kann, ob das Langzeitverhalten eines Systems das einfachste Muster zeigt, oder ob es komplizierter ist.

Eine Klasse von Reaktionsnetzwerken mit Defizienz Null sind die monomolekularen Netzwerke. In diesem Fall besteht jeder Komplex des Netzwerks aus einem Molekül eines Stoffes. Dann gibt es eine eineindeutige Korrespondenz zwischen den Komplexen und bestimmten Stoffen. Die Verlinkungsklassen können mit disjunkten Teilmengen von \mathcal{S} identifiziert werden. Der Rang s ist die Summe von Beiträgen s_i der Verlinkungsklassen, da die Komplexe aus verschiedenen Verlinkungsklassen linear unabhängig sind. Seien n_i die Anzahl der Komplexe in den Verlinkungsklassen. Dann wird die Defizienz durch $n-l-s = \sum_i (n_i - 1 - s_i)$ gegeben. Es stellt sich heraus, dass die einzelnen Summanden verschwinden, so dass die Defizienz in diesem Fall auch verschwindet. Um diese Aussage zu beweisen betrachten wir eine gegebene Verlinkungsklasse und die entsprechende Menge von Stoffen \mathcal{S}_i . Wenn wir eine neue Reaktion zwischen Stoffen in \mathcal{S}_i hinzufügen dann ändert sich weder n_i noch die Dimension s_i des Raumes, der durch die Funktionen $\omega_{y'} - \omega_{y''}$ aufgespannt wird. Deshalb bleibt $n_i - 1 - s_i$ unverändert. Wir können also zur Berechnung dieser Größe das ursprüngliche Netzwerk durch das erweiterte Netzwerk ersetzen, in dem es zwischen jedem Paar von Knoten eine Reaktion gibt. Die Werte einer Funktion in dem betrachteten Raum haben immer die Summe Null, womit die Dimension höchstens $n_i - 1$ ist. Wir können aber $n_i - 1$ Reaktionen im erweiterten Netzwerk finden, die linear unabhängig sind. Seien die Elemente von \mathcal{S}_i in irgendeiner Reihenfolge $y^{(1)}, \dots, y^{(n_i)}$. Dann sind die Funktionen $\omega_{y^{(j+1)}} - \omega_{y^{(j)}}$ linear unabhängig für $1 \leq j \leq n_i - 1$. Das Argument in dem man eine zusätzliche Reaktion hinzufügt ist unabhängig davon, dass das Netzwerk monomolekular ist. Es folgt daraus, dass wenn zwei Netzwerke die gleichen Stoffe, die gleichen Komplexe und die gleichen Verlinkungsklassen haben dann haben sie die gleiche Defizienz. Außerdem gilt, dass wenn kein Stoff in mehr als einer Verlinkungsklasse vorkommt die Beziehung $s = \sum_i s_i$ gilt.

Netzwerke von monomolekularen Reaktionen haben viele Anwendungen in der Biologie. Ein Beispiel dafür sind die Phosphorylierungssysteme. Man hat ein Protein, das eine Kette von Aminosäuren ist. Bei einigen dieser Aminosäuren kann eine Phosphatgruppe angeheftet werden. Die Stellen, die durch Phosphatgruppen besetzt sind können benutzt werden, um Informationen zu speichern.

Ein Konkretes Beispiel ist ein Protein namens NFAT (nuclear factor of activated T cells) [19]. Dieses Protein kommt in bestimmten weissen Blutkörperchen vor, z. B. T-Zellen. In einer ruhenden Zelle ist dieses Protein im Cytosol, also außerhalb des Zellkerns und ist mit 13 Phosphatgruppen versehen. Wenn die Zelle aktiviert wird dann wird ein Enzym namens Calcineurin aktiv und entfernt die Phosphatgruppen. Dies begünstigt eine Konformationsänderung des Proteins was wiederum dazu führt, dass NFAT in den Kern transportiert wird. Dort kann es mit der DNA wechselwirken und als Transkriptionsfaktor agieren. Die Phosphatgruppen können anschließend wieder angehängt werden. Diese Gruppen werden in einer bestimmten Reihenfolge abgenommen und dann in der umgekehrten Reihenfolge angehängt. Das Protein existiert also in vielen verschiedenen Formen. Die Anzahl der Phosphatgruppen kann alles zwischen 0 und 13 sein. Es kann in zwei verschiedenen Konformationen sein. Es kann im Cytosol sein oder im Kern. Die Transportvorgänge können formal als Reaktionen betrachtet werden, wobei der Stoff in den zwei räumlichen Gebieten als verschieden behandelt werden. Man kann diese Situation durch ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen Modellieren mit Massenwirkung. Es sind 56 Unbekannte und 134 Parameter für die entsprechende Anzahl von Reaktionen. Trotzdem ist es leicht, mit Hilfe der CRNT Informationen über die Dynamik zu bekommen. Es handelt sich um ein monomolekulares System, womit die Defizienz Null ist. Das System ist reversibel. Deshalb kann man das Defizienz-Null-Theorem darauf anwenden um zu sehen, dass die Dynamik sehr einfach ist.

Ein ähnliches Beispiel ist das kinetische Korrekturlesen, das in [21] analysiert wurde. Es geht wieder um T-Zellen. Auf der Oberfläche einer T-Zelle findet man ein Molekül namens T-Zell-Rezeptor, das wir mit T bezeichnen. Dieser Rezeptor kann sich mit einem bestimmten Stoff verbinden, den wir mit M bezeichnen. (Es handelt sich um ein Protein, das mit einem MHC-Molekül verbunden ist.) Die Reaktion der Bindung ist von der Form $T + M \rightarrow C_0$. Die Verbindung C_0 kann mit bis zu N Phosphatgruppen versehen werden, um Verbindungen C_i zu produzieren. Jedes C_i kann zerfallen, wobei T , M und die Phosphatgruppen freigesetzt werden. Da die Phosphatgruppen nicht explizit modelliert werden bekommen wir die Reaktionen $C_i \rightarrow T + M$. Das Netzwerk ist schwach reversibel. Es gibt $N + 2$ Komplexe. Zu zeigen, dass $\delta = 0$ reicht es also zu zeigen, dass $s = N + 1$. Zu veranschaulichen, warum dies der Fall ist, zeigen wir die stöchiometrische Matrix im Spezialfall $N = 2$.

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \quad (14)$$

Im Allgemeinen sind die ersten $N+1$ Spalten linear unabhängig und alle anderen Spalten können als Linearkombinationen der ersten $N + 1$ geschrieben werden.

2 Hintergrund aus der Theorie der gewöhnlichen Differentialgleichungen

Betrachten wir ein System der Form $\dot{x} = f(x)$, wo x eine Abbildung von einem Intervall $I \subset \mathbb{R}$ in den \mathbb{R}^m ist. Man bekommt eine gute Theorie des Anfangswertproblems mit Aussagen über lokale Existenz und Eindeutigkeit falls f lokal Lipschitz ist. Dazu reicht es aus, wenn f stetig differenzierbar ist. Falls die stöchiometrischen Koeffizienten ganze Zahlen sind, ist diese Bedingung bei den Gleichungen die von Reaktionsnetzwerken kommen immer erfüllt. Sie ist auch erfüllt sofern alle nichttrivialen stöchiometrischen Koeffizienten ≥ 1 sind. Die Lösungen von gewöhnlichen Differentialgleichungen hängen immer stetig von den Anfangsdaten ab. Bei Anwendungen auf Reaktionsnetzwerken geht es immer um Lösungen die positiv sind, oder zumindest nicht negativ. Man möchte wissen, dass diese Bedingungen aus entsprechenden Annahmen über die Anfangsdaten folgen. Dies wird jetzt für eine Klasse von Gleichungen bewiesen zu der die Reaktionsgleichungen gehören.

Lemma 2.1 Sei x eine Lösung des Systems $\dot{x}_i = f_i(x)$, wo $f_i(x) = f_{i,1}(x) - x_i f_{i,2}(x)$ für jedes i , und die Funktionen $f_{i,1}$ und $f_{i,2}$ stetig differenzierbar und nicht-negativ sind. Wenn $x_i(t_0) > 0$ für alle i dann ist $x_i(t) > 0$ für alle i und alle $t \geq t_0$. Wenn $x_i(t_0) \geq 0$ für alle i dann ist $x_i(t) \geq 0$ für alle i und alle $t \geq t_0$.

Beweis Wenn die erste Aussage falsch wäre, dann gäbe es eine kleinste Zahl $t_1 > t_0$ mit $\min_i x_i(t_1) = 0$. Sei i ein Index bei dem dieses Minimum angenommen wird. Dann gilt $x_i(t_1) = 0$. Es folgt, dass für $t_0 \leq t < t_1$ die Ungleichung

$$\dot{x}_i(t) \geq -x_i(t)f_{i,2}(x(t)) \quad (15)$$

gilt. Deshalb ist $d/dt(\log x_i) \geq -C$, wo C das Supremum von $f_{i,2}$ auf dem Bild von $[t_0, t_1]$ unter x ist. Es folgt, dass $x_i(t_1) \geq e^{-C}x_i(t_0) > 0$, ein Widerspruch. Die zweite Aussage im Lemma folgt aus der stetigen Abhängigkeit der Lösung von den Anfangsdaten.

Eine stationäre Lösung des Systems ist ein Punkt x mit $f(x) = 0$. Manchmal sind solche Lösungen für das Verhalten von allgemeineren Lösungen von Bedeutung. Dabei spielt der Begriff der Stabilität eine wichtige Rolle.

Definition Sei x_0 eine stationäre Lösung des Systems $\dot{x} = f(x)$. Sie heißt *stabil* wenn es zu jeder offenen Umgebung U von x_0 eine Umgebung V von x_0 gibt, so dass jede Lösung die in V startet in U bleibt. Die Lösung heißt *asymptotisch stabil* wenn sie stabil ist und wenn es eine Umgebung U von x_0 gibt, so dass jede Lösung die in U startet für $t \rightarrow \infty$ gegen x_0 konvergiert.

Ein Werkzeug das manchmal verwendet werden kann, um die Stabilität von stationären Lösungen zu beweisen ist die Ljapunow-Funktion. Wenn V eine Funktion auf einer offenen Teilmenge des \mathbb{R}^n ist dann sei $\dot{V} = \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x)$. Durch die Kettenregel ist $\dot{V} = \frac{d}{dt}(V(x(t)))$. Eine Funktion, die $\dot{V} \leq 0$ erfüllt heißt Ljapunow-Funktion.

Theorem 2.1 Sei U eine offene Umgebung eines Punktes $x_0 \in \mathbb{R}^n$. Sei f eine stetig differenzierbare Abbildung von U nach \mathbb{R}^n mit $f(x_0) = 0$. Sei V eine

stetig differenzierbare Funktion mit $V(x_0) = 0$ und $V(x) > 0$ für $x \neq x_0$. Wenn $\dot{V}(x) \leq 0$ für alle $x \in U$ ist x_0 stabil. Wenn $\dot{V}(x) < 0$ für alle $x \in U$ außer $x = x_0$ ist x_0 asymptotisch stabil.

Dieser Satz wird hier nicht bewiesen. Sei $x(t)$ eine Lösung einer gewöhnlichen Differentialgleichung. Wenn es eine Folge t_n von Zeiten gibt mit $\lim_{n \rightarrow \infty} t_n = \infty$ und einen Punkt x_* mit der Eigenschaft, dass $\lim_{n \rightarrow \infty} x(t_n) = x_*$, dann heißt x_* ein ω -Limespunkt der Lösung $x(t)$. Die Menge dieser Punkte heißt ω -Limesmenge dieser Lösung. Sei $y(t)$ die Lösung mit Anfangswert x_* . Dann liegt das Bild von $y(t)$ in der ω -Limesmenge von $x(t)$. Wenn das Bild einer Lösung $x(t)$ in einer kompakten Teilmenge liegt, dann ist die ω -Limesmenge von $x(t)$ zusammenhängend. Wenn V eine Ljapunow-Funktion für das System $\dot{x} = f(x)$ ist, dann kann ein Punkt x_* in dem $\dot{V}(x_*) < 0$ kein ω -Limespunkt einer Lösung $x(t)$ des Systems sein.

3 Das Defizienz-Null-Theorem

Das Theorem, das in diesem Abschnitt diskutiert wird findet man in der Literatur in verschiedenen Formen. Hier wählen wir folgende Formulierung.

Theorem 3.1 (Das Defizienz-Null-Theorem) Sei $\dot{x} = f(x)$ das dynamische System das durch die Annahme von Massenwirkung aus einem Reaktionsnetzwerk der Defizienz Null entsteht. Dann gilt

- (i) wenn das Netzwerk nicht schwach reversibel ist, dann gibt es keine positiven stationären Lösungen,
- (ii) wenn das Netzwerk schwach reversibel ist, dann gibt es genau eine positive stationäre Lösung in jeder stöchiometrischen Klasse. Diese Lösung ist asymptotisch stabil in ihrer Klasse.

Jetzt entwickeln wir Ideen, die im Beweis dieses Satzes verwendet werden. Zunächst betrachten wir die Matrix A_k .

Proposition 3.1 Wir betrachten ein Reaktionsnetzwerk mit terminalen starken Verlinkungsklassen $(\Lambda_1, \dots, \Lambda_t)$. Der Kern von A_k hat eine Basis $\{x_1, \dots, x_t\}$ so dass Λ_i der Träger von x_i ist für alle i und x_i auf Λ_i positiv ist.

Insbesondere ist die Dimension des Kerns von A_k immer gleich t und hängt nicht von den Reaktionskonstanten ab. Ein mögliche Wahl der Basis der Proposition 3.1 in Beispiel 3 ist $([k_2, k_1, 0, 0, 0]^T, [0, 0, k_5(k_4 + k_6), k_3k_5, k_3k_6]^T)$. Um Proposition 3.1 zu beweisen benutzen wir die Vorgehensweise von [7]. Es gibt eine Verbindung mit dem Satz von Perron-Frobenius und ein anderer Beweis der diesen Satz direkt verwendet findet man in [13].

Proposition 3.1 wird jetzt in mehreren Schritten bewiesen wie in ([7]). Wenn χ eine Funktion auf \mathcal{C} ist, sei $|\chi|$ ihr Betrag, punktweise berechnet. Für einen Komplex y sei $\mathcal{R}_{\rightarrow y}$ die Menge der Reaktionen deren rechte Seite y ist und $\mathcal{R}_{y \rightarrow}$ die Menge der Reaktionen deren linke Seite y ist.

Lemma 3.1 Wenn $\chi \in \ker A_k$ dann gilt $|\chi| \in \ker A_k$.

Beweis $A_k \chi = \sum_{y \in \mathcal{C}} \{ \sum_{\mathcal{R}_{\rightarrow y}} k_{y' y} \chi(y') - (\sum_{\mathcal{R}_{y \rightarrow}} k_{y y'}) \chi(y) \} \omega_y$. Da die ω_y linear unabhängig sind ist χ genau dann im Kern von A_k wenn die geschweifte

Klammer verschwindet. Deshalb gilt für $\chi \in \ker A_k$

$$\sum_{\mathcal{R} \rightarrow y} k_{y'y} |\chi(y')| \geq \left(\sum_{\mathcal{R}_{y \rightarrow}} k_{yy'} \right) |\chi(y)|. \quad (16)$$

Wenn man diese Ungleichung über y summiert bekommt man

$$\sum_{y \in \mathcal{C}} \sum_{\mathcal{R} \rightarrow y} k_{y'y} |\chi(y')| \geq \sum_{y \in \mathcal{C}} \sum_{\mathcal{R}_{y \rightarrow}} k_{yy'} |\chi(y)| \quad (17)$$

Die Gleichheit in (17) gilt genau dann wenn die Gleichheit in (16) gilt. Aber die Gleichheit gilt in der Tat in (17) und deshalb auch in (16). Daraus folgt wiederum, dass

$$\sum_{\mathcal{R} \rightarrow y} k_{y'y} |\chi(y')| = \left(\sum_{\mathcal{R}_{y \rightarrow}} k_{yy'} \right) |\chi(y)| \quad (18)$$

und dass $\chi \in \ker A_k$ die Aussage $|\chi| \in \ker A_k$ impliziert.

Lemma 3.2 Wenn $\chi \in \ker A_k$, $\chi(y) = 0$ und es eine gerichtete Kantenfolge gibt von y' nach y dann gilt $\chi(y') = 0$

Beweis Wenn $y = y'$ ist die Aussage klar. Aus (18) folgt, dass wenn $y'y \in \mathcal{R}$ und $\chi(y) = 0$ dann gilt auch $\chi(y') = 0$. Die Aussage von Lemma 3.2 folgt durch wiederholte Anwendung dieser Tatsache.

Lemma 3.3 Sei Λ eine starke Verlinkungsklasse, nicht notwendig terminal. Wenn $\chi \in \ker A_k$ und $\chi(y) = 0$ für irgendein $y \in \Lambda$ dann gilt $\chi(y') = 0$ für alle $y' \in \Lambda$.

Beweis Wenn y und y' in der gleichen starken Verlinkungsklasse sind, dann gibt es eine gerichtete Kantenfolge von y' nach y und die Aussage von Lemma 3.3 folgt aus der von Lemma 3.2.

Lemma 3.4 Sei \mathcal{I} die Menge aller Komplexe die terminalen starken Verlinkungsklassen gehören und sei $\chi \in \ker A_k$. Dann gilt $\text{supp } \chi \subset \mathcal{I}$.

Beweis Wenn $\mathcal{I} = \mathcal{C}$ ist die Aussage trivial. Nehmen wir also an, dass $\mathcal{I} \neq \mathcal{C}$. Für $y \in \mathcal{I}$ seien

$$\mathcal{R}_{\rightarrow y}^{\text{int}} = \{y'y \in \mathcal{R} : y' \in \mathcal{I}\}, \quad (19)$$

$$\mathcal{R}_{\rightarrow y}^{\text{ext}} = \{y'y \in \mathcal{R} : y' \notin \mathcal{I}\}. \quad (20)$$

$\mathcal{R}_{\rightarrow y}$ ist die Vereinigung dieser zwei Mengen. Wenn wir diese Tatsache verwenden und (18) über \mathcal{I} summieren bekommen wir

$$\sum_{y \in \mathcal{I}} \sum_{\mathcal{R}_{\rightarrow y}^{\text{int}}} k_{y'y} |\chi(y')| + \sum_{y \in \mathcal{I}} \sum_{\mathcal{R}_{\rightarrow y}^{\text{ext}}} k_{y'y} |\chi(y')| = \sum_{y \in \mathcal{I}} \sum_{\mathcal{R}_{y \rightarrow}} k_{yy'} |\chi(y)|. \quad (21)$$

Der erste Summand auf der linken Seite in dieser Gleichung ist gleich dem Ausdruck auf der rechten Seite. Deshalb gilt $\sum_{y \in \mathcal{I}} \sum_{\mathcal{R}_{\rightarrow y}^{\text{ext}}} |\chi(y')| = 0$. Sei

$$\mathcal{G} = \{y' \in \mathcal{C} \setminus \mathcal{I} : \text{es gibt } y'y \in \mathcal{R} \text{ mit } y \in \mathcal{I}\}. \quad (22)$$

Dann verschwindet χ auf \mathcal{G} . Da \mathcal{C} eine endliche Menge ist gibt es zu jedem $y'' \in \mathcal{C} \setminus \mathcal{I}$ ein $y' \in \mathcal{G}$ so dass es eine gerichtete Kantenfolge von y'' nach y'

gibt. Deshalb folgt aus Lemma 3.2, dass $\chi(y'') = 0$ für alle $y'' \in \mathcal{C} \setminus \mathcal{I}$ und dass $\text{supp}\chi \in \mathcal{I}$.

Sei Γ_i der Raum der Funktionen auf \mathcal{C} deren Träger in Λ_i liegt. Dann ist nach Lemma 3.4 der Kern von A_k in der direkten Summe der Γ_i enthalten.

Lemma 3.5 Für $1 \leq i \leq t$ ist der Raum Γ_i unter A_k invariant.

Beweis Sei $\mathcal{R}_i = \{yy' \in \mathcal{R} : y \in \Lambda_i\}$. Wenn $\chi \in \Gamma_i$ dann ist $\chi(y) = 0$ für $y \notin \Lambda_i$. Deshalb kann die Summe in der Definition von A_k auf \mathcal{R}_i eingeschränkt werden wenn $\chi \in \Gamma_i$. Wenn \mathcal{R}_i leer ist (wie wenn Λ_i aus einem einzigen Element besteht) dann ist $A_k\chi = 0$ und die Aussage gilt. Nehmen wir also an, dass \mathcal{R}_i nicht leer ist. Da Λ_i terminal ist impliziert $yy' \in \mathcal{R}_i$ dass y und y' in Λ_i sind. Dann ist der Träger eines jeden Summanden in Γ_i und $A_k\chi \in \Gamma_i$.

Lemma 3.6 Für $1 \leq i \leq t$ existiert $\chi_i \in \Gamma_i$ mit folgenden Eigenschaften.

- (a) $A_k\chi_i = 0$
- (b) $\chi_i(y) > 0$ für alle $y \in \Lambda_i$
- (c) Wenn $\chi'_i \in \Gamma_i$ und $A_k\chi'_i = 0$ dann gilt $\chi'_i = \alpha\chi_i$ für eine Zahl α

Beweis Sei $A_{k,i}$ die Einschränkung von A_k auf Γ_i . Dann ist

$$A_{k,i}\chi = \sum_{yy' \in \mathcal{R}_i} k_{yy'}\chi(y)(\omega_{y'} - \omega_y) \quad (23)$$

$\dim(\text{im}A_{k,i})$ ist kleiner als $\dim\Gamma_i$, da $\sum_{y \in \Lambda_i} \omega_y$ senkrecht auf $\text{im}A_{k,i}$ steht. Deshalb hat $A_{k,i}$ einen nichttrivialen Kern. Sei χ_i ein nichtverschwindendes Element von $\ker A_{k,i}$. Dann gilt $\chi_i \in \ker A_{k,i}$ und $\text{supp}\chi_i \subset \Lambda_i$. Aber nach Lemma 3.3 gilt $\Lambda_i \subset \text{supp}\chi_i$. Deshalb ist $\text{supp}\chi_i = \Lambda_i$. Es gilt $\chi_i(y) = 0$ für $y \notin \Lambda_i$ und $\chi_i(y) \neq 0$ für $y \in \Lambda_i$. Nach Lemma 3.1 können wir annehmen, dass $\chi_i(y) > 0$ für $y \in \Lambda_i$. Damit sind Teile (a) und (b) bewiesen. Nehmen wir an, es existiere $\chi' \in \Gamma_i$ mit $A_k\chi' = 0$. Es gibt eine Zahl α mit der Eigenschaft, dass $\chi' - \alpha\chi = 0$ für ein $y \in \Lambda_i$. Die Funktion $\chi' - \alpha\chi$ ist in $\ker A_k$ und nach Lemma 3.3 verschwindet sie auf ganz Λ_i . Da der Träger von $\chi' - \alpha\chi$ in Λ_i liegt folgt, dass $\chi' = \alpha\chi$ und Teil (c) ist bewiesen.

Jetzt können wir Proposition 3.1 beweisen. Seien $\chi_i \in \Gamma_i$ Vektoren, die die Eigenschaften (a) und (b) von Lemma 3.6 erfüllen. Wir zeigen, dass diese Vektoren eine Basis für den Kern von A_k bilden. Dies reicht aus, um die Proposition zu beweisen. Die Vektoren sind linear unabhängig. Es bleibt zu zeigen, dass jede Funktion χ in A_k eine Linearkombination dieser Vektoren ist. Sei $\chi \in \ker A_k$. Dann gilt

$$\chi = \chi'_1 + \dots + \chi'_t \quad (24)$$

mit $\chi'_i \in \Gamma_i$ für $1 \leq i \leq t$. Es folgt dass

$$A_k\chi = A_k\chi'_1 + \dots + A_k\chi'_t = 0 \quad (25)$$

Nach Lemma 3.5 gilt $A_k\chi'_i \in \Gamma_i$ für alle i . Da die Γ_i linear unabhängig sind folgt $A_k\chi'_i = 0$ für alle i . Nach Lemma 3.6, Teil (c) gibt es Zahlen α_i so dass $A_k\chi'_i = \alpha_i\chi_i$ für alle i . Damit ist Proposition 3.1 bewiesen.

Es folgt insbesondere, dass die Dimension des Kerns von A_k gleich t ist, unabhängig von den Reaktionskonstanten.

Korollar 3.1 Der Kern von A_k enthält einen positiven Vektor genau dann, wenn das Netzwerk schwach reversibel ist.

Beweis Wenn das Netzwerk nicht schwach reversibel ist gibt ein Komplex $\hat{y} \in \mathcal{C}$ der in keiner terminalen starken Verlinkungsklasse liegt. Sonst würden die Verlinkungsklassen mit den starken Verlinkungsklassen übereinstimmen. Da, nach Proposition 3.1 jeder Vektor im Kern von A_k eine Linearkombination von Vektoren in den terminalen starken Verlinkungsklassen ist muss es der Fall sein, dass $x(\hat{y}) = 0$ für jede Funktion x im Kern von A_k . Deshalb gibt es keine positiven Elemente des Kerns. Umgekehrt, wenn das Netzwerk schwach reversibel ist dann ist jeder Komplex in einer terminalen starken Verlinkungsklasse. Dann ist die Summe der Basisvektoren in Proposition 3.1 der gesuchte Vektor.

Korollar 3.2 Es existieren positive Konstanten $\alpha_{yy'}$ mit

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'} (\omega_y - \omega_{y'}) = 0 \quad (26)$$

genau dann wenn das Netzwerk schwach reversibel ist.

Beweis Nehmen wir zunächst an, das Netzwerk sei schwach reversibel. Sei k ein positives Element von \mathbb{R}^r und sei A_k wie vorher. Aus Proposition 3.1 und Korollar 3.1 folgt die Existenz von einem positiven Vektor \hat{x} im Kern von A_k . Wir wählen dann $\alpha_k = k_{yy'} \hat{x}(y)$. Nehmen wir jetzt an, das Netzwerk sei nicht schwach reversibel und dass eine positive Lösung α existiere. Sei

$$A_\alpha(x) = \sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'} x(y) (\omega_y - \omega_{y'}) \quad (27)$$

und sei \bar{x} der Vektor mit $\bar{x}(y) = 1$ für alle $y \in \mathcal{C}$. Dann ist $A_\alpha(\bar{x}) = 0$ und \bar{x} ist ein positiver Vektor im Kern von A_α , ein Widerspruch zu Korollar 3.1.

Für ein Reaktionsnetzwerk sei

$$\Delta' = \{\omega_{y'} - \omega_y : yy' \in \mathcal{R}\} \quad (28)$$

und

$$\Delta = \{\omega_{y'} - \omega_y : \text{es gibt eine Kantenfolge von } y \text{ nach } y'\}. \quad (29)$$

Es ist klar, dass der Raum, der durch Δ' aufgespannt wird in dem Raum enthalten ist der durch Δ aufgespannt wird. In der Tat sind diese Räume gleich.

Lemma 3.7 Die durch die Mengen Δ und Δ' aufgespannte Räume sind gleich.

Beweis Wir kennen schon die eine Inklusion und müssen nur noch die andere zeigen. Die Fälle, dass die Länge der Kette Null oder Eins ist, sind offensichtlich. Im allgemeinen gibt es Komplexe $y^{(0)}, \dots, y^{(n)}$ die y und y' verbinden. Dann schreiben wir

$$\omega_{y'} - \omega_y = (\omega_{y^{(n)}} - \omega_{y^{(n-1)}}) + \dots + (\omega_{y^{(1)}} - \omega_{y^{(0)}}). \quad (30)$$

Lemma 3.8 Für ein Netzwerk mit n Komplexen und l Verlinkungsklassen sind die Dimensionen der Räume in der Aussage von Lemma 3.7 gleich $n - l$.

Beweis Zum Beweis betrachten wir den Raum der durch Δ definiert wird. Seien $\{L^1, \dots, L^l\}$ die Verlinkungsklassen des Netzwerks und für $\theta = 1, \dots, l$ sei

$$\Delta^\theta = \{\omega_{y'} - \omega_y : y, y' \in L^\theta\} \quad (31)$$

Dann ist Δ die Vereinigung der Δ^θ und der durch Δ aufgespannte Raum die direkte Summe der durch die Δ^θ aufgespannten Räume. Sei n_θ die Anzahl der Komplexe in L^θ . Die Dimension des durch die Komplexe aus L^θ aufgespannten Raums ist $n_\theta - 1$. Es folgt, dass die Dimension der direkten Summe durch $\sum_{\theta=1}^l (n_\theta - 1) = n - l$ gegeben wird.

Lemma 3.9 Seien L^θ die Verlinkungsklassen eines Reaktionsnetzwerks. Dann ist die Menge $\{\omega_{L^\theta}\}$ eine Basis für das orthogonale Komplement des Raumes $\text{span}(\Delta)$.

Beweis Jedes Element dieser Menge steht senkrecht auf jedes Element von Δ und die Menge ist linear unabhängig. Da die Dimension des Raumes der Funktionen auf \mathcal{C} n ist, hat das orthogonale Komplement die Dimension $n - (n - l) = l$. Deshalb ist die gegebene Menge eine Basis für das orthogonale Komplement.

Aus Lemma 3.9 folgt, dass ein Vektor g genau dann in $\text{span}(\Delta)$ liegt wenn das innere Produkt von g mit ω_{L^θ} Null ist für alle θ .

Korollar 3.3 $\text{im}A_k = \text{span}(\Delta)$ genau dann, wenn jede Verlinkungsklasse des Netzwerks genau eine terminale starke Verlinkungsklasse enthält. Insbesondere gilt diese Beziehung wenn das Netzwerk schwach reversibel ist.

Beweis Da $\text{im}A_k$ in $\text{span}(\Delta)$ enthalten ist müssen wir nur überprüfen, ob diese zwei Räume die gleiche Dimension haben. Von Lemma 3.8 wissen wir, dass die Dimension von $\text{span}(\Delta)$ gleich $n - l$ ist. Da die Dimension des Raumes der Funktionen auf \mathcal{C} gleich n ist folgt es aus der linearen Algebra, dass $\dim \text{im}A_k = n - t$ ist, wo t die Anzahl der terminalen starken Verlinkungsklassen ist. Deshalb ist die Differenz der zwei Dimensionen gleich $t - l$ so dass die erwünschte Bedingung genau dann gilt wenn jede Verlinkungsklasse genau eine terminale starke Verlinkungsklasse enthält. Diese Bedingung ist offenbar erfüllt für schwach reversible Netzwerke.

Die Reaktionsvektoren eines Netzwerks sind die Größen der Form $y' - y$, die als Funktionen auf \mathcal{S} betrachtet werden können. Der Raum, der durch diese Vektoren aufgespannt wird ist der stöchiometrische Teilraum, Bild der stöchiometrischen Matrix und dessen Dimension s heißt Rang des Netzwerks. Wir haben schon eine Matrix Y eingeführt mit der Eigenschaft, dass $Y\omega_y = y$. Entsprechend gilt $y' - y = Y(\omega_{y'} - \omega_y)$ und die Menge der Reaktionsvektoren ist das Bild der Menge Δ' unter Y . Es folgt, dass $S = Y(\text{span}(\Delta))$. Falls jede Verlinkungsklasse genau eine terminale starke Verlinkungsklasse enthält dann gilt $S = \text{im}(YA_k)$. Insbesondere gilt diese Aussage für Netzwerke, die schwach reversibel sind.

Proposition 3.2 Die Defizienz δ eines Netzwerks erfüllt

$$\delta = \dim(\ker Y \cap \text{span}(\Delta)). \quad (32)$$

Wenn insbesondere die Defizienz des Netzwerks Null ist dann gilt $\ker Y \cap \text{span}(\Delta) = \{0\}$.

Beweis Sei \bar{Y} die Einschränkung von Y auf $\text{span}(\Delta)$. Es gilt

$$\dim \text{span}(\Delta) = \dim \ker \bar{Y} + \dim \text{im} \bar{Y} \quad (33)$$

Aus Lemma 3.8 folgt, dass $\dim \text{span}(\Delta) = n - l$. Außerdem ist $\text{im} \bar{Y} = Y(\text{span}(\Delta)) = S$. Es gilt auch $\ker \bar{Y} = \ker Y \cap \text{span}(\Delta)$. Es folgt, dass $\dim(\ker Y \cap \text{span}(\Delta)) = n - l - s = \delta$.

Wir sehen, dass $\delta \geq 0$ und dass $\delta' = \delta$ genau dann wenn $t = l$.

Korollar 3.4 Eine Funktion α auf \mathcal{R} erfüllt die Gleichung

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(y' - y) = 0 \quad (34)$$

wenn sie die Gleichung

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(\omega_{y'} - \omega_y) = 0 \quad (35)$$

erfüllt. Wenn die Defizienz des Netzwerks Null ist dann erfüllt sie die erste Gleichung nur wenn sie die zweite erfüllt.

Beweis Die erste Gleichung kann umgeschrieben werden als

$$Y\left(\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(\omega_{y'} - \omega_y)\right) = 0 \quad (36)$$

woraus die erste Aussage des Korollars folgt. Umgekehrt benutzen wir die Tatsache, dass $\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(\omega_{y'} - \omega_y) \in \ker Y \cap \text{span}(\Delta)$. Wenn $\delta = 0$ ist enthält der Raum auf der rechten Seite dieser Gleichung nur die Null.

Korollar 3.5 Für ein Netzwerk der Defizienz Null besitzt die Gleichung (34) genau dann eine positive Lösung, wenn das Netzwerk schwach reversibel ist.

Korollar 3.6 Für ein Netzwerk der Defizienz Null gilt $\ker(YA_k) = \ker A_k$.

Beweis Da $\ker A_k$ offensichtlich in $\ker(YA_k)$ enthalten ist müssen wir nur die umgekehrte Inklusion beweisen. Wenn $x \in \ker(YA_k)$ ist $A_k x$ in $\ker Y$. Da A_k ihre Werte in $\text{span}(\Delta)$ annimmt liegt $A_k x$ in $\ker Y \cap \text{span}(\Delta)$. Deshalb folgt aus Proposition 3.2, dass $A_k x = 0$ und dass $x \in \ker A_k$.

4 Lage der Stationären Lösungen

In diesem Abschnitt werden einige Eigenschaften von stationären Lösungen von Reaktionsnetzwerken hergeleitet. Später wollen wir zeigen, dass unter bestimmten Umständen ein Gleichungssystem das durch ein Reaktionsnetzwerk definiert wird genau eine positive stationäre Lösung in jeder stöchiometrischen Klasse enthält. Dazu zeigt man, dass die Menge der stationären Lösungen die Menge E der Elemente des positiven Orthanten ist mit $\log c - \log c^* \in S^\perp$ für ein festes positives Element c^* . Der Logarithmus wird punktweise definiert. Wir möchten jetzt wissen, dass E jede stöchiometrische Klasse in genau einem Punkt trifft. Die Eindeutigkeit ist einfach. Wenn c und c' zwei Punkte von E sind in

der gleichen stöchiometrischen Klasse dann gilt $c - c' \in S$ und $\log c' - \log c \in S^\perp$. Es folgt, dass

$$0 = (c' - c) \cdot (\log c' - \log c) = \sum_{s \in \mathcal{S}} (c'(s) - c(s))(\log c'(s) - \log c(s)). \quad (37)$$

Da der Logarithmus streng monoton steigend ist kann dies nur dann gelten wenn $c'(s) = c(s)$ für alle s . Es bleibt, die Existenzaussage zu beweisen. Wir definieren die Exponentialfunktion und das Produkt punktweise.

Proposition 4.1 Sei \mathcal{S} eine endliche Menge und $F(\mathcal{S})$ der Vektorraum der reellwertigen Funktionen auf \mathcal{S} , sei S ein linearer Teilraum von $F(\mathcal{S})$ und seien a und b zwei positive Elemente von $F(\mathcal{S})$. Dann existiert ein eindeutiger Vektor μ in S^\perp so dass $ae^\mu - b \in S$.

Beweis Sei $\phi : F(\mathcal{S}) \rightarrow \mathbb{R}$ definiert durch $\phi(x) = \sum_{s \in \mathcal{S}} [a(s)e^{x(s)} - b(s)x(s)]$. Der Gradient von ϕ im Punkt x wird gegeben durch $\nabla\phi(x) = ae^x - b$ und die Hessesche Matrix durch $H(x)\gamma = (ae^x)\gamma$. $H(x)$ ist positiv definit. Für alle $\gamma \in F(\mathcal{S})$, ungleich Null, gilt

$$\gamma \cdot H(x)\gamma = \gamma \cdot ae^x\gamma = \sum_{s \in \mathcal{S}} a(s)e^{x(s)}(\gamma(s))^2 > 0. \quad (38)$$

Deshalb ist die Funktion ϕ strikt konvex. Als nächstes wollen wir zeigen, dass $\lim_{\alpha \rightarrow \infty} \phi(\alpha x) = \infty$. Es gilt

$$\phi(\alpha x) = \sum_{s \in \mathcal{S}} (a(s)e^{\alpha x(s)} - \alpha b(s)x(s)) \quad (39)$$

Für $x(s) \neq 0$ impliziert die Positivität von $a(s)$ und $b(s)$

$$\lim_{\alpha \rightarrow \infty} (a(s)e^{\alpha x(s)} - \alpha b(s)x(s)) = \infty \quad (40)$$

während für $x(s) = 0$ gilt

$$a(s)e^{\alpha x(s)} - \alpha b(s)x(s) = a(s) \quad (41)$$

Damit ist (39) bewiesen. Sei jetzt $\bar{\phi}$ die Einschränkung von ϕ auf S^\perp . Da ϕ stetig und konvex ist, hat $\bar{\phi}$ auch diese Eigenschaften. Deshalb ist die Menge $C = \{x \in S^\perp : \bar{\phi}(x) \leq \bar{\phi}(0)\}$ abgeschlossen und konvex. Sie enthält keine Teilmenge der Form $\{\alpha x : \alpha \in (0, \infty)\}$. Deshalb ist C beschränkt [22] und kompakt. Es existiert also $\mu \in C$ mit der Eigenschaft, dass $\bar{\phi}(\mu) \leq \bar{\phi}(x)$ für alle $x \in C$. Daraus folgt, dass $\nabla\phi(\mu) \cdot \gamma = 0$ für alle $\gamma \in S^\perp$ und dass $\nabla\phi(\mu)$ in S liegt. Damit ist die Existenzaussage bewiesen. Um Eindeutigkeit zu bekommen, sei $\mu' \in S^\perp$ eine Lösung von $ae^{\mu'} - b \in S$. Dann gilt $a(e^{\mu'} - e^\mu) = 0$ und, da $\mu' - \mu \in S^\perp$ haben wir

$$\sum_{s \in \mathcal{S}} a(s)(\mu'(s) - \mu(s))(e^{\mu'(s)} - e^{\mu(s)}) = 0 \quad (42)$$

Da $a(s)$ positiv ist und die Exponentialfunktion strikt monoton steigend kann diese Aussage nur gelten wenn $\mu' = \mu$.

Korollar 4.1 Für ein positives Element c^* von $F(\mathcal{S})$ trifft E jede stöchiometrische Klasse in genau einen positiven Punkt.

Beweis Sei p ein beliebiges positives Element von $F(\mathcal{S})$. Wir werden zeigen, dass die stöchiometrische Klasse die p enthält E in genau einem Punkt trifft. Dass es höchstens einen solchen Punkt gibt wurde schon bewiesen. Um die Existenz zu bekommen stellen wir zunächst fest, dass Proposition 4.1 die Existenz eines Punktes $\mu \in S^\perp$ mit $c^*e^\mu - p \in S$ impliziert. Sei $c = c^*e^\mu$. Dann ist c positiv und liegt in der stöchiometrischen Klasse die p enthält. In dem wir den Logarithmus auf beiden Seiten bilden sehen wir, dass $\log c - \log c^* = \mu \in S^\perp$. Deshalb liegt c in E .

5 Beweis des Defizienz-Null-Theorems

In diesem Abschnitt wird das Defizienz-Null-Theorem mit Hilfe der bisher entwickelten Ergebnisse bewiesen. Zunächst beweisen wir den relativ einfachen Teil (i).

Lemma 5.1 Die Differentialgleichungen die aus dem Reaktionsnetzwerk unter der Annahme der Massenwirkung hervorgehen besitzen nur dann eine positive stationäre Lösung wenn es ein positives α gibt mit $\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(y' - y) = 0$.

Beweis Sei c^* eine positive stationäre Lösung. Dann können wir $\alpha_{yy'}$ als die Reaktionsrate der Reaktion $y \rightarrow y'$ nehmen wenn die Konzentrationen durch c^* gegeben werden.

Teil (i) des Defizienz-Null-Theorems folgt nun aus Korollar 3.5 und Lemma 5.1.

Als nächstes beweisen wir Teil (ii) unter der Annahme, dass es eine positive komplex-ausgeglichene stationäre Lösung gibt ohne zu verwenden, dass $\delta = 0$. Wenn c^* eine stationäre Lösung ist dann gilt $\Psi(c^*) \in \ker(YA_k)$. Wenn darüber hinaus $\Psi(c^*) \in \ker(A_k)$ ist dann kann man weitere Schlüsse ziehen.

Proposition 5.1 Wenn eine positive stationäre Lösung c^* existiert mit $A_k\Psi(c^*) = 0$, das heißt c^* ist komplex-ausgegliehen, dann gilt $f(c) \cdot (\log c - \log c^*) \leq 0$ für alle positive Punkte c von $F(\mathcal{S})$. Außerdem sind folgende Aussagen äquivalent

(i) $f(c) \cdot (\log c - \log c^*) = 0$

(ii) $\log c - \log c^* \in S^\perp$

(iii) $A_k\Psi(c) = 0$

(iv) $f(c) = 0$

Bemerkung Die Annahme der Proposition impliziert, dass das Netzwerk schwach reversibel ist.

Beweis Sei $\mu = \log c - \log c^*$. Dann ist $c^y = (c^*)^y e^{y \cdot \mu(c)}$. Deshalb gilt $f(c) = \sum_{\mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y e^{y \cdot \mu(c)}(y' - y)$. Es folgt, dass

$$f(c) \cdot (\log c - \log c^*) = \sum_{\mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y e^{y \cdot \mu(c)}(y' \cdot \mu(c) - y \cdot \mu(c)) \quad (43)$$

Jetzt hat die Exponentialfunktion die Eigenschaft $e^\alpha(\alpha' - \alpha) \leq e^{\alpha'} - e^\alpha$ für alle reellen Zahlen α und α' mit Gleichheit nur für $\alpha = \alpha'$. Damit können wir

schließen, dass

$$f(c) \cdot (\log c - \log c^*) \leq \sum_{\mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y (e^{y' \cdot \mu(c)} - e^{y \cdot \mu(c)}) \quad (44)$$

mit Gleichheit nur wenn $\mu(c) \cdot (y' - y) = 0$ für alle Reaktionen in \mathcal{R} . Die Rechte Seite der letzten Ungleichung kann umgeschrieben werden in der Form

$$\left[\sum_{\mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y (\omega_{y'} - \omega_y) \right] \cdot \sum_{y'' \in \mathcal{C}} e^{y'' \cdot \mu(c)} \omega_{y''}. \quad (45)$$

Der Ausdruck in der Klammer ist nichts anderes als $A_k \Psi(c^*)$, was nach Voraussetzung Null ist. Deshalb ist $f(c) \cdot (\log c - \log c^*) \leq 0$.

Es ist klar, dass (ii) die Bedingung (i) impliziert. Umgekehrt, wenn (i) gilt dann gilt die Gleichheit in (44). Da die Vektoren $y - y'$ den Teilraum S aufspannen folgt (ii). Jetzt wird gezeigt, dass (ii) die Bedingung (iii) impliziert. Das Netzwerk ist schwach reversibel und deshalb stimmen seine terminalen starken Verlinkungsklassen mit seinen Verlinkungsklassen überein. Letztere werden mit $\{L^1, \dots, L^l\}$ bezeichnet. Außerdem gibt es nach Proposition 3.1 eine Basis x^1, \dots, x^l für $\ker A_k$ so dass $\text{supp } x^\theta = L^\theta$ für $\theta = 1, \dots, l$. Deshalb hat $\Psi(c^*)$ eine Darstellung der Form

$$\Psi(c^*) = \sum_{\theta=1}^l \left(\sum_{y \in L^\theta} (c^*)^y \omega_y \right) = \sum_{\theta=1}^l \lambda_\theta x^\theta \quad (46)$$

für Konstanten λ_θ . Weil wir wissen, wo der Träger von x^θ liegt können wir schließen, dass $(c^*)^y \omega_y = \lambda_\theta x^\theta$ für alle θ . Deshalb ist die Menge der $(c^*)^y \omega_y$ auch eine Basis für $\ker A_k$. Nehmen wir an, dass $\mu(c) \in S^\perp$. Wir wissen, dass $y' \cdot \mu(c) = y \cdot \mu(c)$ wenn immer es eine Kantenfolge zwischen y und y' gibt. Das heißt, es existieren Zahlen ξ_1, \dots, ξ_l so dass $y \cdot \mu(c) = \xi_\theta$ für alle $y \in L^\theta$. Jetzt gilt

$$\begin{aligned} \Psi(c) &= \sum_{y \in \mathcal{C}} c^y \omega_y = \sum_{y \in \mathcal{C}} (c^*)^y e^{y \cdot \mu(c)} \omega_y \\ &= \sum_{\theta=1}^l \left(\sum_{y \in L^\theta} (c^*)^y e^{y \cdot \mu(c)} \omega_y \right) = \sum_{\theta=1}^l e^{\xi_\theta} \left(\sum_{y \in L^\theta} (c^*)^y \omega_y \right) \end{aligned} \quad (47)$$

Es folgt, dass $A_k \Psi(c) = 0$. Dass (iv) aus (iii) folgt sieht man mit der Formel für $f(c)$ und es ist offensichtlich, dass (i) aus (iv) folgt.

Korollar 5.1 Unter den Annahmen von Proposition 5.1 haben die Gleichungen genau eine stationäre Lösung in jeder stöchiometrischen Klasse.

Beweis Wegen der Äquivalenz von (ii) und (iv) in Proposition 5.1 stimmen die positiven stationären Lösungen mit der Menge E überein. Nach Korollar 4.1 trifft diese Menge jede stöchiometrische Klasse in genau einem Punkt.

Wir haben viele Informationen über die stationären Lösungen erhalten. Jetzt möchten wir auch dynamische Informationen bekommen und dies machen wir

mit Hilfe von Ljapunow-Funktionen. Für ein festes positives c^* aus $F(\mathcal{S})$ sei h die Funktion

$$h(c) = \sum_{s \in \mathcal{S}} [c(s)(\log c(s) - \log c^*(s) - 1) + c^*(s)] \quad (48)$$

Offensichtlich gilt $h(c^*) = 0$. Außerdem folgt aus der Tatsache dass der Logarithmus strikt konkav ist für jedes $s \in \mathcal{S}$ und jedes $c(s) > 0$ die Ungleichung

$$\log c(s) - \log c^*(s) \geq \frac{1}{c(s)}(c(s) - c^*(s)) \quad (49)$$

mit Gleichheit genau dann, wenn $c(s) = c^*(s)$. Deshalb ist $h(c) > 0$ für alle $c \neq c^*$. Außerdem gilt $\nabla h(c) = \log c - \log c^*$ und die Hessesche ist $G(c)\gamma = \frac{\gamma}{c}$. Für alle c und alle $\gamma \neq 0$ gilt $\gamma \cdot G(c)\gamma = \sum_{s \in \mathcal{S}} \gamma(s)^2 / c(s) > 0$. Wir sehen, dass die Hessesche positiv definit ist und h strikt konvex. Jetzt kommen wir zu einem weiteren Korollar von Proposition 5.1.

Korollar 5.2 Unter den Annahmen von Proposition 5.1 gilt $\nabla h(c) \cdot f(c) < 0$ mit Gleichheit nur wenn $f(c) = 0$.

Mit diesen Aussagen sehen wir, dass h eine monoton fallende Funktion ist längs Lösungen, $\frac{d}{dt}(h(c(t))) \leq 0$ mit Gleichheit nur wenn $f(c(t)) = 0$. Es folgt, dass die Einschränkung von h auf eine stöchiometrische Klasse eine Ljapunow-Funktion ist. Deshalb ist die stationäre Lösung nach Theorem 2.1 asymptotisch stabil.

Die Beziehung zur Bedingung $\delta = 0$ kommt durch folgende Aussage.

Proposition 5.2 Nehmen wir an, dass die Gleichungen für ein Netzwerk unter der Annahme der Massenwirkung eine stationäre Lösung besitzen und dass die Defizienz Null ist. Dann sind die Annahmen von Proposition 5.1 erfüllt.

Beweis Sei c^* eine stationäre Lösung. Dann gilt $\Psi(c^*) \in \ker(YA_k)$. Da die Defizienz Null ist folgt aus Korollar 3.6, dass $\ker(YA_k) = \ker(A_k)$, womit das Ergebnis bewiesen ist.

Um den Beweis des Defizienz-Null-Theorems zu vervollständigen bleibt es, die Existenz einer positiven stationären Lösung zu beweisen für ein schwach reversibles Netzwerk mit Defizienz Null. Wir suchen also c^* mit $YA_k\Psi(c^*) = 0$. Da für Netzwerke mit Defizienz Null $\ker(YA_k) = \ker(A_k)$ reicht es c^* zu finden mit $\Psi(c^*) \in \ker(A_k)$.

Die transponierte Matrix Y^T erfüllt $Y^T z = \sum_{y \in \mathcal{C}} (y \cdot z) \omega_y$. Die charakteristische Funktionen ω_{L^θ} der Verlinkungsklassen erfüllen $\omega_{L^\theta} = \sum_{y \in L^\theta} \omega_y$.

Lemma 5.2 $\dim[\text{im}Y^T + \text{span}(\omega_{L^1}, \dots, \omega_{L^l})] = n - \delta$. Wenn insbesondere $\delta = 0$ dann ist $\text{im}Y^T + \text{span}(\omega_{L^1}, \dots, \omega_{L^l})$ der ganze Raum der Funktionen auf \mathcal{R} .

Beweis Aus Proposition 3.2 folgt $\dim[\ker Y \cap \text{span}(\Delta)] = \delta$. Da die Dimension des ganzen Raumes n ist können wir daraus schließen, dass $\dim[\ker Y \cap \text{span}(\Delta)]^\perp = n - \delta$. Auf der anderen Seite ist

$$[\ker Y \cap \text{span}(\Delta)]^\perp = (\ker Y)^\perp + (\text{span}(\Delta))^\perp. \quad (50)$$

Außerdem ist $(\ker Y)^\perp = \text{im}Y^T$. Nach Lemma 3.9 wird $(\text{span}(\Delta))^\perp$ durch die ω_{L^θ} aufgespannt. Aus der Kombination dieser Aussagen bekommen wir die erste Behauptung von Lemma 5.2. Die zweite Behauptung ist dann klar.

Proposition 5.3 Wir betrachten ein schwach reversibles Netzwerk und x^1, \dots, x^l eine Basis für $\ker A_k$ wie in Proposition 3.1. Dann sind folgende Aussagen äquivalent:

(i) es existiert eine positive Funktion c^* auf \mathcal{S} mit $\Psi(c^*) \in \ker A_k$.

(ii) $\log(\sum_{\theta=1}^l x^\theta)$ ist in $\text{im} Y^T + \text{span}(\omega_{L^1}, \dots, \omega_{L^l})$.

Beweis Bedingung (ii) ist äquivalent mit

(iii) es existiert eine Funktion z auf \mathcal{S} und Zahlen $\{-\xi_1, \dots, -\xi_l\}$ so dass

$$\log\left(\sum_{\theta=1}^l x^\theta\right) = Y^T z - \sum_{\theta=1}^l \xi_\theta \omega_{L^\theta}. \quad (51)$$

Mit z und ξ_θ wie in dieser Gleichung setzen wir $c^* = e^z$ und $\lambda_\theta = e^{\xi_\theta}$ um zu sehen, dass (iii) äquivalent ist zu

(iv) es existiert eine positive Funktion c^* auf \mathcal{S} und positive Konstanten $\{\lambda_1, \dots, \lambda_l\}$ so dass

$$Y^T(\log c^*) = \log\left(\sum_{\theta=1}^l x^\theta\right) + \sum_{\theta=1}^l (\log \lambda_\theta) \omega_{L^\theta} = \log\left(\sum_{\theta=1}^l \lambda_\theta x^\theta\right). \quad (52)$$

Es gilt $Y^T(\log c^*) = \sum_{y \in \mathcal{C}} (y \cdot \log c^*) \omega_y$ und $y \cdot \log c^* = \log((c^*)^y)$. Die letzten zwei Gleichungen zusammen ergeben

$$Y^T(\log c^*) = \sum_{y \in \mathcal{C}} [\log(c^*)^y] \omega_y = \log\left(\sum_{y \in \mathcal{C}} (c^*)^y \omega_y\right) = \log \Psi(c^*). \quad (53)$$

Deshalb ist (iv) äquivalent mit

(v) es existieren eine positive Funktion c^* auf \mathcal{S} und positive Konstanten $\{\lambda_1, \dots, \lambda_l\}$ so dass $\Psi(c^*) = \sum_{\theta=1}^l \lambda_\theta x^\theta$. Da $\{x^1, \dots, x^l\}$ eine Basis von $\ker A_k$ ist impliziert (v) die Bedingung (i). Dass (i) die Bedingung (v) impliziert folgt wegen der Natur der Basis und der Tatsache, dass für c^* positiv die Funktion $\Psi(c^*)$ positiv ist.

Korollar 5.3 Für ein schwach reversibles Netzwerk mit Defizienz Null existiert eine positive Funktion c^* auf \mathcal{S} mit $A_k \Psi(c^*) = 0$.

Beweis Für ein Netzwerk der Defizienz Null sagt uns Lemma 5.2, dass der lineare Teilraum in Bedingung (ii) von Proposition 5.3 der ganze Raum von Funktionen auf \mathcal{C} ist. Deshalb ist die Bedingung (ii) erfüllt und damit die äquivalente Bedingung (i) auch.

Fassen wir zusammen, was jetzt bewiesen worden ist. Wenn ein Netzwerk schwach reversibel ist und die Defizienz des Netzwerks ist Null, dann gibt es in jeder stöchiometrischen Klasse eine eindeutige positive stationäre Lösung c^* und alle Lösungen, die nahe genug bei c^* starten konvergieren gegen c^* . Was kann man über allgemeine positive Lösungen in diesem Fall sagen? Informationen darüber liefert die Ljapunow-Funktion $h(c)$. Diese Funktion ist eine Summe von nicht-negativen Beiträgen von den verschiedenen Stoffen, sagen wir $h(c) = \sum_{i=1}^m h_i(c_i)$ und jede Funktion h_i ist nicht-negativ und positiv für $c \neq c^*$. Betrachten wir die Teilmenge die durch die Ungleichung $h(c) \leq C$

definiert wird für eine Konstante C . Dann ist $h_i(c_i) \leq C$ für alle i . Jetzt ist $h'_i(c_i) = \log c_i - \log c_i^*$, so dass h_i monoton steigend ist für $c_i > c_i^*$ und monoton fallend für $c_i < c_i^*$. Für $c_i \rightarrow 0$ konvergiert $h_i(c_i)$ gegen c_i^* und für $c_i \rightarrow \infty$ haben wir $h_i(c_i) = c_i \log c_i + O(c_i)$. Insbesondere divergiert $h_i(c_i)$ gegen $+\infty$ für $c_i \rightarrow \infty$. Daraus folgt, dass die Ungleichung $h_i(c_i) \leq C$ die Beschränktheit von c_i impliziert. Für solche Systeme existieren alle Lösungen global in der Zukunft und sind beschränkt. Für Systeme mit Defizienz Null, die nicht schwach reversibel sind gilt diese letzte Aussage nicht. Es reicht, die einfache Reaktion $0 \rightarrow A$ zu betrachten, die auf die Gleichung $\dot{x}_C = k$ führt. Die Lösungen sind lineare Funktionen, die nicht beschränkt sind.

Betrachten wir wieder den Fall eines schwach reversiblen Netzwerks. Die Ljapunow-Funktion verhindert nicht ohne weiteres, das eine positive Lösung ω -Limespunkte besitzt, wo eine Konzentration verschwindet. Sie verhindert allerdings, das es positive ω -Limespunkte außer c^* gibt. Nehmen wir an, dass eine bestimmte positive Lösung $c(t)$ keine ω -Limespunkte auf dem Rand besitzt. Dann konvergiert sie gegen c^* , wie folgendes Argument zeigt. Betrachten wir eine beliebige Folge t_n mit $t_n \rightarrow \infty$. Die Folge $c(t_n)$ ist beschränkt und besitzt eine konvergente Teilfolge. Der Grenzwert dieser Teilfolge ist ein ω -Limespunkt und kann deshalb nur c^* sein. Deshalb konvergiert $c(t)$ gegen c^* . Die ω -Limesmenge ist zusammenhängend und deshalb kann ist nicht sein, dass eine Lösung sowohl c^* als auch einen Punkt auf dem Rand als ω -Limespunkte besitzt. Entweder konvergiert die Lösung gegen c^* oder ihre ω -Limesmenge ist im Rand enthalten. In einer der ersten wichtigen Arbeiten auf diesem Gebiet, eine Arbeit von Horn und Jackson [16], wurde behauptet, dass der zweite Fall nicht möglich sei. Später hat Horn [17] darauf aufmerksam gemacht, dass er keinen Beweis für diese Aussage hatte, obwohl er immer noch erwartete, sie wäre richtig. Ein solcher Beweis fehlte vierzig Jahre später immer noch obwohl die Aussage, die unter dem Namen 'global attractor conjecture' lief unter verschiedenen zusätzlichen Annahmen bewiesen wurde. Anfang 2015 erschien eine Arbeit von Gheorghe Craciun im Internet, wo er einen solchen Beweis vorgestellt hat [4].

Für ein Netzwerk der Defizienz Null, das nicht schwach reversibel ist sagt uns das Defizienz-Null-Theorem, dass es keine positiven stationären Lösungen gibt aber wir bekommen keine sehr detaillierten Informationen über das Langzeitverhalten der Lösungen. Es ist zumindest möglich zu zeigen, dass es keine positiven periodischen Lösungen gibt. Sei $c(t)$ eine periodische Lösung. Dann gibt es ein $T > 0$ mit $c(t+T) = c(t)$. Es gilt

$$0 = \int_t^{t+T} \dot{c}(s) ds = (YA_k) \left(\int_t^{t+T} \Psi(c(s)) ds \right). \quad (54)$$

Wir sehen, dass $\int_t^{t+T} \Psi(c(s)) ds$ im Kern von YA_k liegt. Da die Defizienz Null ist liegt dieser Vektor Nach Korollar 3.6 im Kern von A_k . Wenn ein positiver Vektor im Kern von A_k liegt ist das Netzwerk schwach reversibel, ein Widerspruch zur Annahme einer periodischen Lösung.

6 Das Defizienz-Eins-Theorem

Jetzt formulieren wir das Defizienz-Eins-Theorem wie in [11]. Dazu müssen wir zuerst die Defizienz einer Verlinkungsklasse definieren. Sie wird als $\delta = n - 1 - s$ definiert, wobei n die Anzahl von Komplexen in der Klasse ist und s die Dimension des Raumes, der durch die Vektoren $\omega_{y'} - \omega_y$ aufgespannt wird für yy' in der Klasse. Das heißt, wir betrachten die Verlinkungsklasse als ein selbstständiges Netzwerk und bilden davon die Defizienz. Wenn der Rang der i -ten Verlinkungsklasse durch s_i bezeichnet wird dann ist $s \leq \sum_i s_i$. Entsprechend gilt, wenn δ_i die Defizienz der i -ten Verlinkungsklasse ist, dass $\delta \geq \sum_i \delta_i$. Im Defizienz-Eins-Theorem geht es nicht nur um Netzwerke der Defizienz Eins. Um diesen Umstand besser zu verstehen ist es hilfreich, die Hauptannahme des Defizienz-Null-Theorems neu zu formulieren. Anstatt zu verlangen, dass die Defizienz Null ist kann man verlangen, dass die Defizienz der Verlinkungsklassen nicht größer als Null ist und dass $\delta = \sum_i \delta_i$. Dann kann man die Annahme verallgemeinern in dem man verlangt, dass die δ_i nicht größer als Eins sind.

Theorem 6.1 (Das Defizienz-Eins-Theorem) Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Reaktionsnetzwerk mit Defizienz δ . Sei δ_i , $1 \leq i \leq l$, die Defizienz der i -ten Verlinkungsklasse. Es gelte

(i) $\delta_i \leq 1, 1 \leq i \leq l$

(ii) $\sum_{i=1}^l \delta_i = \delta$

(iii) jede Verlinkungsklasse des Netzwerks enthält genau eine terminale starke Verlinkungsklasse

Wenn das System von gewöhnlichen Differentialgleichungen die durch die Annahme der Massenwirkung aus diesem Netzwerk hervorgeht eine positive stationäre Lösung besitzt, dann gibt es in jeder stöchiometrischen Klasse genau eine positive stationäre Lösung. Wenn das Netzwerk schwach reversibel ist, dann besitzt es eine positive stationäre Lösung.

Bei Netzwerken, die die Annahmen dieses Theorems erfüllen kann die Defizienz beliebig groß sein. Auf der anderen Seite erfüllt nicht jedes Netzwerk der Defizienz Eins die Annahmen des Theorems. Es gibt insbesondere den Fall, dass $\delta = 1$ während $\delta_i = 0$ für alle i . Wenn es nur eine Verlinkungsklasse gibt dann ist die Annahme (ii) automatisch erfüllt und die Defizienz des Netzwerks ist nicht größer als Eins.

Theorem 6.1 wird zusammen mit einer anderen Aussage bewiesen, die jetzt formuliert wird.

Theorem 6.2 Wenn ein Netzwerk die Bedingungen von Theorem 6.1 erfüllt und eine positive stationäre Lösung c^* besitzt, dann besteht der Durchschnitt des Kerns von $Df(c^*)$ mit der stöchiometrischen Klasse von c^* aus dem Nullvektor.

Zum Beweis von Theorem 6.1 wird folgende Strategie verwendet. Zuerst wird gezeigt, dass wenn Bedingungen (i)-(iii) von Theorem 6.1 erfüllt sind und es eine positive stationäre Lösung c^* gibt dann ist die Menge der positiven stationären Lösungen mit der im Abschnitt 4 eingeführten Menge E identisch. Dann kann man Korollar 4.1 anwenden um zu zeigen, dass es in jeder stöchiometrischen Klasse genau eine positive stationäre Lösung gibt. Um den Beweis von Theorem

6.1 zu beenden bleibt es dann die Existenz von c^* zu beweisen. Für eine feste Wahl von c^* sei κ die Funktion auf \mathcal{R} , die durch $\kappa(yy') = k_{yy'}(c^*)^y$ definiert wird.

Proposition 6.1 Sei ein Reaktionsnetzwerk gegeben, das die Bedingungen (i)-(iii) von Theorem 6.1 erfüllt und sei κ eine Funktion auf \mathcal{R} , die die Bedingung

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')(y' - y) = 0 \quad (55)$$

erfüllt. Sei $F(\mathcal{S})$ mit einem inneren Produkt versehen (das nicht das Standardprodukt sein muss) und sei $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine Funktion, die stetig und strikt monoton ist. Eine Funktion μ auf \mathcal{S} erfüllt

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')\phi(y \cdot \mu)(y' - y) = 0 \quad (56)$$

genau dann, wenn μ senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum steht.

Bevor wir Proposition 6.1 beweisen formulieren wir eine weitere Aussage.

Proposition 6.2 Für ein Reaktionsnetzwerk sei κ eine Funktion auf \mathcal{R} , die die Bedingung

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')(\omega_{y'} - \omega_y) = 0 \quad (57)$$

erfüllt. Sei $F(\mathcal{S})$ mit einem inneren Produkt versehen (das nicht das Standardprodukt sein muss) und sei $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine Funktion, die stetig und strikt monoton ist. Wenn ϕ steigend bzw. fallend ist dann gilt

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')\phi(y \cdot \mu)(y' - y) \cdot \mu \leq 0 \quad \text{bzw.} \quad \geq 0 \quad (58)$$

für alle $\mu \in F(\mathcal{R})$. Außerdem sind folgende Aussagen äquivalent

- (i) $\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')\phi(y \cdot \mu)(y' - y) \cdot \mu = 0$
- (ii) μ steht senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum
- (iii) $\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')\phi(y \cdot \mu)(y' - y) = 0$

Beweis Wir nehmen an, ϕ sei monoton steigend. Der Beweis für den Fall einer monoton fallenden Funktion ist ähnlich. Sei Φ eine Stammfunktion für ϕ . Es folgt aus der Tatsache, dass ϕ monoton steigend ist, und mit Hilfe des Mittelwertsatzes, dass $\phi(a)(b - a) \leq \Phi(b) - \Phi(a)$ für alle a und b aus \mathbb{R} und die Gleichheit gilt nur, wenn $a = b$. Zusammen mit der Positivität von κ impliziert die Ungleichung, dass

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')\phi(y \cdot \mu)(y' - y) \cdot \mu \leq \sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')[\Phi(y' \cdot \mu) - \Phi(y \cdot \mu)] \quad (59)$$

mit Gleichheit nur dann, wenn $(y' - y) \cdot \mu = 0$ für alle $yy' \in \mathcal{R}$, das heißt, wenn μ senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum steht. Die Rechte Seite der Ungleichung kann in der Form

$$\left\{ \sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')(\omega_{y'} - \omega_y) \right\} * \left\{ \sum_{y'' \in \mathcal{C}} \Phi(y'' \cdot \mu) \right\} \quad (60)$$

geschrieben werden, wo der Stern das übliche innere Produkt in $F(\mathcal{C})$ ist. Wenn die Annahme der Proposition gilt, dann verschwindet die rechte Seite in (59) für alle μ . Damit ist die erste Aussage der Proposition bewiesen und die Bedingungen (i) und (ii) sind äquivalent. Es ist klar, dass (iii) die Bedingung (i) impliziert. Es bleibt zu zeigen, dass (ii) die Bedingung (iii) impliziert. Die Annahme der Proposition impliziert die analoge Aussage bei der nur über einer gegebenen Verlinkungsklasse summiert wird. Daraus folgt wiederum die entsprechende Aussage in der $\omega_{y'} - \omega_y$ durch $y' - y$ ersetzt wird. Dass (ii) die Bedingung (iii) impliziert folgt aus dieser Beobachtung und folgendem Lemma.

Lemma 6.1 Für ein Reaktionsnetzwerk sei κ eine Funktion auf \mathcal{R} die die Bedingung

$$\sum_{yy' \in L^\theta} \kappa(yy')(y' - y) = 0 \quad (61)$$

erfüllt für jede Verlinkungsklasse L^θ . Sei $F(\mathcal{S})$ mit einem inneren Produkt versehen (das nicht das Standardprodukt sein muss). Wenn μ auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht dann gilt für jede Funktion $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ die Gleichung

$$\sum_{\mathcal{R}} \phi(y \cdot \mu) \kappa(yy')(y' - y) = 0. \quad (62)$$

Beweis Wenn μ auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht gilt $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ immer wenn y und y' in der gleichen Verlinkungsklasse sind. Es gibt also Zahlen z_θ mit der Eigenschaft, dass $y \cdot \mu = z_\theta$ für alle $y \in L^\theta$. Also hat die linke Seite der Gleichung (62) die Form

$$\sum_{\theta=1}^l \phi(z_\theta) \sum_{yy' \in L^\theta} \kappa(yy')(y' - y) \quad (63)$$

Daraus folgt das Lemma.

Damit ist auch Proposition 6.2 bewiesen.

Lemma 6.2 Betrachten wir ein Reaktionsnetzwerk, das Bedingung (ii) in Theorem 6.1 erfüllt und eine Funktion κ auf \mathcal{R} für die die Gleichung

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy')(y' - y) = 0 \quad (64)$$

gilt. Sei $F(\mathcal{S})$ mit einem inneren Produkt versehen (das nicht das Standardprodukt sein muss). Wenn μ auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht dann gilt für jede Funktion $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa(yy') \phi(y \cdot \mu) (y' - y) = 0. \quad (65)$$

Beweis Die Gleichung in der Annahme kann in die Form

$$\sum_{\theta=1}^l \sum_{yy' \in L^\theta} \kappa(yy')(y' - y) = 0 \quad (66)$$

gebracht werden. Die Summe über L^θ liegt im Teilraum Δ^θ , dessen Dimension s_θ ist. Der stöchiometrische Teilraum ist die Summe der Teilräume Δ^θ und die Summe ist genau dann direkt, wenn $s = \sum_{\theta=1}^l s_\theta$. Diese letzte Gleichung ist aber mit Bedingung (ii) von Theorem 6.1 äquivalent. Das Verschwinden der Summe in der Annahme von Lemma 6.2 ist also mit dem Verschwinden der einzelnen Summanden äquivalent. Damit folgt Lemma 6.2 aus Lemma 6.1. Jetzt haben wir die eine Richtung in Proposition 6.1 bewiesen. Der Beweis der anderen Richtung wird jetzt in mehreren Schritten ausgeführt. Zunächst wird Proposition 6.1 in einer etwas anderen Sprache formuliert.

Proposition 6.1 (neu formuliert) Sei ein Reaktionsnetzwerk gegeben, das die Bedingungen (i)-(iii) von Theorem 6.1 erfüllt und sei κ eine Funktion auf \mathcal{R} für die die Bedingung $\omega_C \in \ker(YA_\kappa)$ gilt. Sei $F(\mathcal{S})$ mit einem inneren Produkt versehen (das nicht das Standardprodukt sein muss) und sei $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine Funktion, die stetig und strikt monoton ist. Eine Funktion μ auf \mathcal{S} erfüllt die Bedingung $\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y \in \ker(YA_\kappa)$ genau dann, wenn μ senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum steht.

Hier bezeichnet ω_C die Funktion auf \mathcal{C} , die identisch Eins ist. Die Größe A_κ wird so definiert, wie die schon bekannte A_k . Man kann ein solches Objekt A_α definieren für jede Funktion $\alpha \in F(\mathcal{R})$. Das Analogon von Proposition 3.1 gilt für A_α .

Lemma 6.3 Für ein Reaktionsnetzwerk in dem jede Verlinkungsklasse nur eine terminale starke Verlinkungsklasse enthält gilt für $\alpha \in F(\mathbb{R})$ die Beziehung $\dim(\ker(YA_\alpha)) = \delta + l$.

Beweis Es gilt

$$\dim(\ker(YA_\alpha)) = n - \dim(\text{im}(YA_\alpha)) \quad (67)$$

und $\text{im}(YA_\alpha) = \text{span}(\Delta)$. Die Dimension von $\text{im}(YA_\alpha)$ ist der Rang s des Netzwerks. Deshalb ist $\dim(\ker(YA_\alpha)) = n - s$. Das Ergebnis folgt dann aus der Definition der Defizienz.

Für ein gegebenes Netzwerk und P, Q Teilmengen von \mathcal{C} schreiben wir $P \rightarrow Q$ für die Menge der Reaktionen in \mathcal{R} , bei denen die linke Seite in P liegt und die rechte Seite in Q . Wenn $P \subset \mathcal{C}$ wird das Komplement von P mit P' bezeichnet.

Lemma 6.4 Seien ein Reaktionsnetzwerk und eine Funktion α auf \mathcal{C} gegeben. Wenn x und z Funktionen auf \mathcal{C} sind, die die Beziehung $z = A_\alpha x$ erfüllen, dann gilt für jede Teilmenge P von \mathcal{C} , dass

$$\sum_{y \in P} z(y) = \sum_{P' \rightarrow P} \alpha_{y'y} x(y') - \sum_{P \rightarrow P'} \alpha_{yy'} x(y). \quad (68)$$

Beweis Für jedes $y \in \mathcal{C}$ gilt

$$z(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow \{y\}} \alpha_{y'y} x(y') - \sum_{\{y\} \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'} x(y). \quad (69)$$

Wenn diese Beziehung über $y \in P$ summiert wird, bekommt man

$$\sum_{y \in P} z(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow P} \alpha_{y'y} x(y') - \sum_{P \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'} x(y). \quad (70)$$

Es gilt

$$\mathcal{C} \rightarrow P = \{P \rightarrow P\} \cup \{P' \rightarrow P\}, \quad P \rightarrow \mathcal{C} = \{P \rightarrow P\} \cup \{P \rightarrow P'\}. \quad (71)$$

Damit heben sich die Beiträge der Reaktionen in $P \rightarrow P$ weg und der erwünschte Ausdruck bleibt übrig.

Jetzt wird der verbleibende Teil von Proposition 6.1 bewiesen im Spezialfall, dass $l = 1$. Dabei wird von der neuen Formulierung ausgegangen. In diesem Fall ist die Bedingung (ii) von Theorem 6.1 automatisch erfüllt. Bedingung (iii) wird zu $t = 1$ und Bedingung (i) bedeutet, dass die Defizienz Null oder Eins ist. Es wird angenommen, dass ein inneres Produkt auf $F(\mathcal{S})$ gegeben ist und eine monoton steigende Funktion ϕ . (Der Beweis von Proposition 6.1 im monoton fallenden Fall ist strikt analog.) Nehmen wir an, dass für eine positive Funktion κ auf \mathcal{R} die Bedingung $\omega_{\mathcal{C}} \in \ker(YA_{\kappa})$ gilt. Das Ziel ist zu zeigen, dass $\mu \in F(\mathcal{S})$ nur dann die Bedingung

$$\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y \in \ker(YA_{\kappa}) \quad (72)$$

erfüllt wenn μ senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum steht. Für ein Netzwerk mit $l = 1$ ist die Bedingung an μ mit der Bedingung äquivalent, dass $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ für alle y und y' in \mathcal{C} .

In dem Fall, dass $\omega_{\mathcal{C}}$ nicht nur in $\ker(YA_{\kappa})$ sondern auch in $\ker A_{\kappa}$ gilt die Beziehung

$$A_{\kappa} \omega_{\mathcal{C}} = \sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} (\omega_{y'} - \omega_y) = 0. \quad (73)$$

Daraus folgt, dass Proposition 6.1 in dem Fall gilt. Deshalb wird jetzt angenommen, dass $\omega_{\mathcal{C}}$ nicht in $\ker A_{\kappa}$ liegt. In dem Fall sind $\ker(YA_{\kappa})$ und $\ker A_{\kappa}$ nicht identisch und die Defizienz muss Eins sein. Aus Lemma 6.3 folgt, dass $\dim \ker(YA_{\kappa}) = 2$. Wir wählen jetzt eine bestimmte Basis von $\ker(YA_{\kappa})$. Sei b ein Vektor in $\ker A_{\kappa}$, der auf Λ , der einzigen terminalen starken Verlinkungsklasse, positiv ist und außerhalb von Λ identisch verschwindet. Die Existenz eines solchen Vektors folgt aus Proposition 3.1 und er ist eindeutig bis auf eine positive multiplikative Konstante nach Lemma 3.6. Die Vektoren b und $\omega_{\mathcal{C}}$ bilden eine Basis von $\ker(YA_{\kappa})$.

Nehmen wir jetzt an, dass μ die Bedingung (72) erfüllt. Dann gibt es Zahlen ξ und η so dass $\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y = \xi \omega_{\mathcal{C}} + \eta b$. Diese Aussage ist damit äquivalent, dass $\phi(y \cdot \mu) = \xi + \eta b(y)$ für alle $y \in \mathcal{C}$. Wir können schließen, dass $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ wenn weder y noch y' in der terminalen starken Verlinkungsklasse liegen. Dazu wird die Tatsache verwendet, dass ϕ strikt monoton ist.

Das Ziel ist jetzt zu zeigen, dass μ auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht oder, mit anderen Worten, dass $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ für alle y und y' in \mathcal{C} . Da ϕ strikt monoton ist und deshalb, insbesondere, injektiv reicht es zu zeigen, dass η Null sein muss. Dazu wird gezeigt, dass η weder positiv noch negativ sein kann. Zuerst werden die Komplexe in eine Folge $y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(n)}$ gebracht so dass $b(y^{(1)}) \geq b(y^{(2)}) \geq \dots \geq b(y^{(n)})$. Wenn die Anzahl der Komplexe

in der terminalen starken Verlinkungsklasse p ist, dann ist es klar, dass die ersten p Komplexe der Folge in Λ liegen. Eine der Ungleichungen muss strikt sein, weil sonst b und ω_C proportional wären, ein Widerspruch.

Wenn $\eta > 0$ dann gilt $y^{(1)} \cdot \mu \geq y^{(2)} \cdot \mu \geq \dots \geq y^{(n)} \cdot \mu$. Die strikte Ungleichung gilt genau dann wenn die strikte Ungleichung an der entsprechenden Stelle in der anderen Kette von Ungleichungen gilt. Wenn $\eta < 0$ bekommen wir eine ähnliche Kette von Ungleichungen mit umgekehrter Richtung. Da ω_C nicht in $\ker A_\kappa$ enthalten ist, ist $g = A_\kappa \omega_C$ nicht Null. Es gilt $g \in \ker Y \cap \text{span}(\Delta)$. Es gelten auch die Gleichungen $\sum_{y \in \mathcal{C}} g(y)y = 0$ und $\sum_{y \in \mathcal{C}} g(y) = 0$. Mit diesen Gleichungen können wir folgende Beziehung herleiten

$$\begin{aligned} & g(y^{(1)})(y^{(1)} - y^{(2)}) + (g(y^{(1)}) + g(y^{(2)}))(y^{(2)} - y^{(3)}) + \dots \\ & + \sum_{j=1}^{n-1} g(y^{(j)})(y^{(n-1)} - y^{(n)}) = 0. \end{aligned} \quad (74)$$

Die linke Seite ist nämlich gleich

$$(g(y^{(1)})y^{(1)} + \dots + g(y^{(n)})y^{(n)}) - y^{(n)}(g(y^{(1)}) + \dots + g(y^{(n)})). \quad (75)$$

Jetzt bilden wir das innere Produkt von dieser Beziehung mit μ , mit dem Ergebnis

$$\sum_{i=1}^{n-1} \left(\sum_{j=1}^i g(y^{(j)}) \right) (y^{(i)} \cdot \mu - y^{(i+1)} \cdot \mu) = 0. \quad (76)$$

Es soll gezeigt werden, dass wenn η positiv ist jeder Summand in der äußeren Summe nicht negativ und mindestens ein Summand positiv ist. Es soll auch gezeigt werden, dass wenn η negativ ist jeder Summand in der äußeren Summe nicht positiv und mindestens ein Summand negativ ist. In beiden Fällen bekommt man einen Widerspruch. Um die erwünschten Aussagen zu beweisen wird folgendes Lemma verwendet

Lemma 6.5 Für ein Reaktionsnetzwerk und eine positive Funktion κ auf \mathcal{R} sei A_κ wie oben definiert und $g = A_\kappa \omega_C$. Sei Λ eine terminale starke Verlinkungsklasse und b ein Element von $\ker A_\kappa$ mit Träger Λ . Wenn die Komplexe in einer Folge aufgelistet werden wie oben, dann gilt für $1 \leq i \leq p$ die Ungleichung $\sum_{j=1}^i g(y^{(j)}) \geq 0$. Für $1 \leq i < p$ ist diese Ungleichung strikt wenn $b(y^{(i)}) > b(y^{(i+1)})$. Wenn $i = m$ ist die Ungleichung strikt wenn Λ kleiner ist als die Verlinkungsklasse in der sie liegt.

Beweis Sei P eine beliebige Teilmenge von \mathcal{C} und P' ihr Komplement. Da $A_\kappa \omega_C = g$ und $A_\kappa b = 0$ folgt aus Lemma 6.4 dass

$$\sum_{P' \rightarrow P} \kappa_{y'y} - \sum_{P \rightarrow P'} \kappa_{yy'} = \sum_{y \in P} g(y), \quad \sum_{P' \rightarrow P} \kappa_{y'y} b(y') - \sum_{P \rightarrow P'} \kappa_{yy'} b(y) = 0 \quad (77)$$

Wir benutzen diese Aussage für $P = \Lambda$. Da Λ terminal ist gibt es keine Reaktionen in $\Lambda \rightarrow \Lambda'$ und wir bekommen $\sum_{\Lambda' \rightarrow \Lambda} \kappa_{y'y} = \sum_{j=1}^p g(y^{(j)})$. Wenn Λ kleiner ist als die Verlinkungsklasse in der sie enthalten ist gibt es mindestens einen

nichttrivialen Summanden auf der linken Seite und beide Seiten sind positiv. Wenn Λ eine ganze Verlinkungsklasse ist dann sind beide Seiten Null. Um den verbleibenden Teil von Lemma 6.5 zu beweisen wählen wir P als die Menge I bestehend aus den y^j mit $1 \leq j \leq i < p$. Es gilt nach (77)

$$b(y^{i+1})\left(\sum_{I' \rightarrow I} \kappa_{y'y}\right) - b(y^i)\left(\sum_{I \rightarrow I'} \kappa_{yy'}\right) \geq 0. \quad (78)$$

Da $b(y^i) > b(y^{i+1})$ folgt, dass $\sum_{I' \rightarrow I} \kappa_{y'y} - \sum_{I \rightarrow I'} \kappa_{yy'} \geq 0$. Die Gleichheit in dieser Ungleichung gilt nur dann, wenn die Gleichheit in der vorangegangenen Ungleichung gilt. Damit ist das Lemma bewiesen.

Für ein Netzwerk mit nur einer Verlinkungsklasse kann jetzt bewiesen werden, dass η verschwinden muss.

Jetzt soll Proposition 6.1 für Netzwerke mit beliebig vielen Verlinkungsklassen bewiesen werden. Eine Zerlegung des Reaktionsnetzwerks $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ist eine Menge von Teilnetzwerken $(\mathcal{S}, \mathcal{C}_i, \mathcal{R}_i)$ mit der Eigenschaft, dass \mathcal{R} die disjunkte Vereinigung der \mathcal{R}_i ist. Die Zerlegung heißt direkt wenn der Rang des Netzwerks die Summe der Ränge der Teilnetze ist. Wenn S der stöchiometrische Teilraum des Netzwerks ist und S_i die stöchiometrischen Teilräume der Teilnetze sind dann ist S die summe der S_i und diese Summe ist genau dann direkt wenn die Zerlegung direkt ist. Das nächste Lemma ist eine Verallgemeinerung von Lemma 6.2.

Lemma 6.6 Nehmen wir an, dass ein Netzwerk eine direkte Zerlegung in Teilnetzwerke erlaubt, die je nur aus einer Verlinkungsklasse bestehen. Sei κ eine positive Funktion auf \mathcal{R} , die

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y - y') = 0 \quad (79)$$

erfüllt. Es sei ein inneres Produkt auf $F(\mathcal{S})$ gegeben und $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine Funktion. Dann erfüllt eine Funktion μ auf \mathcal{S}

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu)(y - y') = 0 \quad (80)$$

wenn sie auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht.

Beweis Die Summen in den zwei Bedingungen können als eine Summe über i von Summen über \mathcal{R}_i geschrieben werden. Weil die Zerlegung direkt ist, ist das Verschwinden der Summe dem Verschwinden aller Summanden äquivalent. Wenn μ auf S senkrecht steht, dann ist $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ immer wenn y und y' in der gleichen Verlinkungsklasse liegen. Da jedes Teilnetzwerk aus nur einer Verlinkungsklasse besteht ist $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ für alle y und y' in \mathcal{C}_i . Damit ist das Lemma bewiesen.

Proposition 6.1 ist eine unmittelbare Folge der nächsten Proposition.

Proposition 6.3 Gegeben sei ein Netzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ die eine Zerlegung in Teilnetzwerke erlaubt mit den Eigenschaften, dass

(i) die Defizienz von jedem Teilnetzwerk ist entweder Null oder Eins

- (ii) die Zerlegung ist direkt
 - (iii) jedes Teilnetzwerk hat nur eine terminale starke Verlinkungsklasse
- Sei κ eine positive Funktion auf \mathcal{R} , die die Bedingung

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y - y') = 0 \quad (81)$$

erfüllt. Es sei ein Skalarprodukt und eine monotone Funktion ϕ gegeben, wie in anderen Fällen. Eine Funktion μ auf \mathcal{S} erfüllt genau dann

$$\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu)(y - y') = 0 \quad (82)$$

wenn μ auf den stöchiometrischen Teilraum senkrecht steht.

Beweis Die vorwärts-Richtung folgt aus Lemma 6.6. Für die rückwärts-Richtung erinnern wir uns zuerst, dass das Verschwinden der Summen in den zwei Bedingungen mit dem Verschwinden aller Summanden äquivalent ist. Wenn μ nicht senkrecht auf \mathcal{S} steht, dann muss es ein i geben so dass μ nicht auf S_i senkrecht steht. Das i -te Teilnetzwerk hat nur eine Verlinkungsklasse und erfüllt die Bedingungen von Proposition 6.1. Da Proposition 6.1 in dem Fall schon bewiesen wurde haben wir einen Widerspruch.

Wir müssen noch sehen, dass Proposition 6.1 aus Proposition 6.3 folgt. Dazu dient folgendes Lemma.

Lemma 6.7 Ein Netzwerk, dass die Bedingung (ii) von Proposition 6.1 erfüllt besitzt eine Zerlegung in Netzwerke mit je nur einer Verlinkungsklasse. Wenn das Netzwerk außerdem Bedingungen (i) und (iii) von Proposition 6.1 erfüllt dann besitzt es eine Zerlegung, die alle Bedingungen von Proposition 6.3 erfüllt.

Beweis Wir nehmen als die \mathcal{C}_i die Verlinkungsklassen und als \mathcal{R}_i die Reaktionen von \mathcal{C}_i in sich. Wenn Bedingung (ii) von Proposition 6.1 erfüllt ist dann ist diese Zerlegung direkt. Jedes Teilnetzwerk hat nur eine Verlinkungsklasse. Es ist dann klar, dass wenn das Netzwerk die Bedingungen (i) und (iii) von Proposition 6.1 erfüllt diese Zerlegung die erwünschten Eigenschaften besitzt.

Die Ergebnisse, die wir jetzt erhalten haben liefern im Wesentlichen den Beweis von Theorem 6.2. Es bleibt aber zu erklären, was diese Ergebnisse mit der Ableitung von f an der stationären Lösung zu tun haben. Die Ableitung wird durch folgende Formel gegeben

$$D_c f(c^*) \gamma = \sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y \cdot \gamma)(y' - y) \quad (83)$$

wobei das innere Produkt durch

$$x \cdot z = \sum_{i=1}^m \frac{x_i z_i}{c_i^*} \quad (84)$$

definiert wird. Um Theorem 6.2 zu beweisen reicht es zu zeigen, dass jeder Vektor im Kern von $D_c f$ bezüglich dem gegebenen inneren Produkt senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum steht. Genau solche Aussagen haben wir

bewiesen. Dabei wählen wir $\phi(x) = x$. Man kann die Formel für die Ableitung von f auch benutzen, um eine interessante Aussage für Netzwerke mit Defizienz Null zu erhalten. Diese Aussage findet man in [11] aber sie ist anscheinend in der Literatur wenig beachtet worden. Wir betrachten ein Netzwerk das schwach reversibel ist und $\delta = 0$ erfüllt. Es wird gezeigt, dass die Einschränkung der linearen Abbildung $D_c f(c^*)$ auf den stöchiometrischen Teilraum negativ definit ist, bezüglich dem schon eingeführten ungewöhnlichen inneren Produkt. Dies bedeutet, dass alle Eigenwerte negativen Realteil haben. Die stationäre Lösung ist nicht nur asymptotisch stabil sondern auch hyperbolisch. In Proposition 6.2 setzen wir $\kappa_{yy'} = k_{yy'}(c^*)^y$ und $\phi(x) = x$ um zu erhalten, dass $\gamma \cdot D_c f(c^*) \gamma \leq 0$ für alle $\gamma \in F(\mathcal{S})$ mit Gleichheit nur wenn $\gamma \in S^\perp$.

Wir haben auch schon den größten Teil von Theorem 6.1 bewiesen. Es bleibt die Existenz einer positiven stationären Lösung zu zeigen wenn das Netzwerk schwach reversibel ist. Zuerst wird der Fall eines Netzwerks betrachtet, das nur eine Verlinkungsklasse hat und die Bedingung (i) von Theorem 6.1 erfüllt. Dann ist die Defizienz des Netzwerks Null oder Eins. Wir suchen eine positive Funktion c auf \mathcal{S} die

$$\sum_{\mathcal{R}} k_{yy'}(c)^y (y' - y) = 0 \quad (85)$$

erfüllt. Dies ist damit äquivalent, dass $\sum_{y \in \mathcal{C}} (e^{y \cdot \log c} \omega_y) \in \ker Y A_k$. Es folgt aus Proposition 3.1, dass $\ker Y A_k$ nicht trivial ist.

Lemma 6.8 Folgende Aussagen sind äquivalent

- (i) es gibt eine positive Funktion c auf \mathcal{S} mit $\sum_{y \in \mathcal{C}} (e^{y \cdot \log c} \omega_y) \in \ker Y A_k$.
- (ii) es existieren eine Funktion z auf \mathcal{S} , eine Zahl ξ und eine positive Funktion $a \in \ker Y A_k$ so dass

$$Y^T z + \xi \omega_{\mathcal{C}} = \log a \quad (86)$$

Beweis Wir zeigen zuerst, dass (ii) die Aussage (i) impliziert. Seien z , ξ und a wie in (ii), sei $c = e^z$ und sei $\lambda = e^{-\xi}$. Dann gilt

$$Y^T \log c = \log a + (\log \lambda) \omega_{\mathcal{C}} = \log(\lambda a). \quad (87)$$

Die Funktion λa liegt in $\ker Y A_k$ und $Y^T(\log c) = \sum_{y \in \mathcal{C}} (y \cdot \log c) \omega_y$. Es folgt, dass (i) gilt. Der Beweis der umgekehrten Richtung ist ähnlich.

Unser Problem reduziert sich also auf die Aufgabe zu zeigen, dass die Menge Γ von Funktionen auf \mathcal{C} der Form $\log a$ mit a in $\ker Y A_k$ den Vektorraum $U = \text{im } Y^T + \text{span}(\omega_{\mathcal{C}})$ trifft. Im Fall mit einer Verlinkungsklasse und $\delta = 0$ ist das Problem schon gelöst worden. Wir können also o.B.d.A. annehmen, dass $\delta = 1$. In diesem Fall ist U nach Lemma 5.2 eine Hyperebene in $F(\mathcal{C})$. Um zu zeigen, dass die zusammenhängende Menge Γ den Teilraum U trifft reicht es aus zu zeigen, dass es Elemente von Γ auf beiden Seiten von U gibt.

Sei g ein festes Element des eindimensionalen linearen Teilraums $U^\perp = \ker Y \cap \text{span}(\Delta)$. Es wird jetzt gezeigt, dass es Elemente γ^+ und γ^- von Γ gibt mit $g \cdot \gamma^+ > 0$ und $g \cdot \gamma^- < 0$. Weil Γ zusammenhängend ist impliziert die Existenz von γ^+ und γ^- die Existenz von einem γ^0 mit $g \cdot \gamma^0 = 0$. Dann liegt γ^0 in U .

Wir untersuchen den konvexen Kegel bestehend aus den positiven Elementen von $\ker Y A_k$. Aus Lemma 6.3 folgt, dass $\dim(\ker Y A_k) = 2$. Wir können eine Basis $\{p^1, p^2\}$ von $\ker Y A_k$ bestehend aus nichtnegativen Vektoren finden so dass der Kegel aus den Vektoren besteht, die in der Form $\lambda_1 p^1 + \lambda_2 p^2$ geschrieben werden können mit λ_1 und λ_2 positiv. p^1 und p^2 liegen in den zwei extremen Strahlen des Kegels. Beide Vektoren liegen im Rand des positiven Orthanten. Es gibt also Komplexe y und y' so dass $p^1(y) = 0$ und $p^2(y') = 0$.

Da A_k ihre Werte in $\text{span}(\Delta)$ annimmt und p^1 und p^2 beide in $\ker Y A_k$ liegen muss es sein, dass $A_k p^1$ und $A_k p^2$ im eindimensionalen Raum $(\ker Y) \cap \text{span}(\Delta)$ liegen. Es gibt also Zahlen ξ^1 und ξ^2 so dass $A_k p^1 = \xi^1 g$ und $A_k p^2 = \xi^2 g$.

Lemma 6.9 Die Zahlen ξ^1 und ξ^2 sind nicht Null und haben entgegengesetzte Vorzeichen.

Beweis Sei x ein positives Element von $\ker A_k$. Da $\ker A_k$ in $\ker Y A_k$ enthalten ist sorgen die besonderen Eigenschaften der Basis $\{p^1, p^2\}$ dafür, dass es positive Zahlen λ_1 und λ_2 gibt mit $x = \lambda_1 p^1 + \lambda_2 p^2$. Wenn wir A_k auf diese Gleichung anwenden bekommen wir $(\lambda_1 \xi^1 + \lambda_2 \xi^2)g = 0$. Da g nicht Null ist und λ_1 und λ_2 positiv sind muss es entweder so sein, dass ξ^1 und ξ^2 nicht Null sind und von entgegengesetztem Vorzeichen oder dass beide Null sind. Die zweite Alternative führt auf einen Widerspruch. Für den hier betrachteten Fall von einem schwach reversiblen Netzwerk mit einer Verlinkungsklasse impliziert Proposition 3.1, dass $\ker A_k$ eindimensional ist. Wenn ξ^1 und ξ^2 beide Null wären dann wären p^1 und p^2 proportional. Aber dann könnten sie keine Basis von $\ker Y A_k$ sein.

Lemma 6.10 Sei p eine nichtverschwindende nichtnegative Funktion auf \mathcal{C} deren Träger nicht ganz \mathcal{C} ist. Dann gilt $\omega_{\text{supp } p} \cdot A_k p < 0$.

Beweis Sei $(\text{supp } p)'$ das Komplement von $\text{supp } p$. Es gilt nach Lemma 6.4

$$\omega_{\text{supp } p} \cdot A_k p = - \sum_{\text{supp } p \rightarrow (\text{supp } p)'} k_{yy'} p_y. \quad (88)$$

Die Mengen $\text{supp } p$ und $(\text{supp } p)'$ sind nicht leer. Weil das Netzwerk schwach reversibel ist und nur eine Verlinkungsklasse enthält ist die Menge $\text{supp } p \rightarrow (\text{supp } p)'$ auch nicht leer. Damit ist das Lemma bewiesen.

Lemma 6.11 Mit p^1, p^2 und g wie vorhin sind $\omega_{\text{supp } p^1} \cdot g$ und $\omega_{\text{supp } p^2} \cdot g$ nicht Null und haben entgegengesetzte Vorzeichen.

Beweis Aus Lemma 6.10 folgt, dass

$$\begin{aligned} \omega_{\text{supp } p^1} \cdot A_k p^1 &= \xi^1 (\omega_{\text{supp } p^1} \cdot g) < 0 \\ \omega_{\text{supp } p^2} \cdot A_k p^2 &= \xi^2 (\omega_{\text{supp } p^2} \cdot g) < 0 \end{aligned} \quad (89)$$

Aus Lemma 6.9 folgt, dass ξ^1 und ξ^2 entgegengesetzte Vorzeichen haben, was das erwünschte Ergebnis liefert.

Jetzt untersuchen wir die Menge Γ . Wir interessieren uns für das Vorzeichen von $g \cdot \log(\lambda_1 p^1 + \lambda_2 p^2)$ in Abhängigkeit von λ_1 und λ_2 . Zuerst setzen wir $\lambda_2 = 1$ und lassen λ_1 groß werden.

$$\log(\lambda_1 p^1 + p^2) = (\log \lambda_1) \omega_{\text{supp } p^1} + \sum_{y \in \text{supp } p^1} \log(p^1(y) + p^2(y)/\lambda_2) \omega_y$$

$$+ \sum_{y \in (\text{supp } p^1)'} \log(p^2(y)) \omega_y. \quad (90)$$

Wir sehen, dass für λ_1 groß $g \cdot \log(\lambda_1 p^1 + \lambda_2 p^2)$ das gleiche Vorzeichen hat wie $g \cdot \omega_{\text{supp } p^1}$. In dem wir die Rollen von λ_1 und λ_2 vertauschen bekommen wir eine ähnliche Aussage für den Fall, dass λ_2 groß wird. Mit Lemma 6.11 bekommen wir

Lemma 6.12 Die Menge Γ enthält Elemente γ^+ und γ^- mit $g \cdot \gamma^+ > 0$ und $g \cdot \gamma^- < 0$.

Damit ist die Existenz einer positiven stationären Lösung in diesem Fall bewiesen.

Jetzt soll dieses Ergebnis auf gewisse Netzwerke mit mehreren Verlinkungsklassen verallgemeinert werden.

Proposition 6.4 Nehmen wir an, dass ein Netzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ eine Zerlegung in Teilnetzwerke erlaubt so dass

- (i) die Defizienz jedes Teilnetzwerks ist entweder Null oder Eins
- (ii) die Zerlegung ist direkt
- (iii) jedes Teilnetzwerk hat nur eine Verlinkungsklasse

Dann hat das Gleichungssystem, das aus diesem Netzwerk durch die Annahme von Massenwirkung hervorgeht eine positive stationäre Lösung.

Ein schwach reversibles Netzwerk, dass die Annahmen von Theorem 6.1 erfüllt erlaubt eine Zerlegung wie in den Annahmen von Proposition 6.4. Deshalb wird der Beweis von Theorem 6.1 vollständig sein wenn Proposition 6.4 bewiesen ist. Für den Beweis von Proposition 6.4 ist eine weitere Terminologie notwendig. Das System mit Massenwirkung für ein Teilnetzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}', \mathcal{R}')$ bekommt man indem man die Reaktionskonstanten k von \mathcal{R} auf \mathcal{R}' einschränkt. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Systeme, die aus den Teilnetzwerken hervorgehen positive stationäre Lösungen besitzen. Wir zeigen jetzt, dass sie eine gemeinsame positive stationäre Lösungen besitzen.

Lemma 6.13 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Netzwerk das eine direkte Zerlegung in Teilnetzwerke $(\mathcal{S}, \mathcal{C}', \mathcal{R}')$ und $(\mathcal{S}, \mathcal{C}'', \mathcal{R}'')$ erlaubt und dass es nichtnegative Funktionen c' und c'' auf \mathcal{S} gibt so dass die Mengen

$$\begin{aligned} & \{c : \log c - \log c' \in (S')^\perp\}, \\ & \{c : \log c - \log c'' \in (S'')^\perp\} \end{aligned} \quad (91)$$

ausschließlich aus stationären Lösungen der zwei Teilnetzwerke bestehen. Dann hat auch das Netzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ eine positive stationäre Lösung. Es gibt eine positive Funktion c^* auf \mathcal{S} so dass die Menge

$$\{c : \log c - \log c^* \in S^\perp\} \quad (92)$$

ausschließlich aus stationären Lösungen des Netzwerks $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ besteht.

Beweis Es ist nicht schwer zu sehen, dass jede positive Funktion, die eine stationäre Lösung für die zwei Teilnetzwerke ist, auch eine stationäre Lösung für das ursprüngliche Netzwerk ist. Wir müssen also nur zeigen, dass die zwei Mengen in (91) sich schneiden. Die affine Teilräume $\log c' + (S')^\perp$ und $\log c'' +$

$(S'')^\perp$ schneiden sich genau dann wenn $\log c' - \log c'' \in (S')^\perp + (S'')^\perp$. Es gilt $(S')^\perp + (S'')^\perp = (S' \cap S'')^\perp$. Da die Zerlegung direkt ist gilt $S' \cap S'' = \{0\}$ und deshalb $(S')^\perp + (S'')^\perp = F(\mathcal{S})$. Deshalb ist die Bedingung an $\log c' - \log c''$ offensichtlich erfüllt. Sei z ein Punkt des Durchschnitts und $c^* = e^z$. Der Punkt c^* ist eine stationäre Lösung des ursprünglichen Systems. Der Durchschnitt der zwei affinen Teilräume ist $\log c^* + [(S')^\perp \cap (S'')^\perp]$. Deshalb ist jeder Punkt c mit $\log c - \log c^* \in (S')^\perp \cap (S'')^\perp$ ein Punkt des Durchschnitts und deshalb eine stationäre Lösung des ursprünglichen Systems. Auf der anderen Seite ist $(S')^\perp \cap (S'')^\perp = S^\perp$, womit das Lemma bewiesen ist.

Mit diesem Lemma und Induktion bekommen wir

Lemma 6.14 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Netzwerk das eine direkte Zerlegung in Teilnetzwerke $(\mathcal{S}, \mathcal{C}^i, \mathcal{R}^i)$ erlaubt und es gebe nichtnegative Funktionen c^i so dass die Mengen

$$\{c : \log c - \log c^i \in (S^i)^\perp\} \quad (93)$$

ausschließlich aus stationären Lösungen der Teilnetzwerke bestehen. Dann hat auch das Netzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ eine positive stationäre Lösung.

Lemma 6.15 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Netzwerk das eine direkte Zerlegung in Teilnetzwerke $(\mathcal{S}, \mathcal{C}^i, \mathcal{R}^i)$ erlaubt bei der jedes Teilnetzwerk aus nur einer Verlinkungsklasse besteht. Wenn für jedes i das Teilnetzwerk eine positive stationäre Lösung besitzt dann besitzt das System des ursprünglichen Netzwerks auch eine positive stationäre Lösung

Beweis Sei c^i eine positive stationäre Lösung des i -ten Teilnetzwerks. Das i -te Teilnetzwerk als eigenständige Netzwerk betrachtet besitzt eine positive stationäre Lösung und deshalb, nach Korollar 4.1 schneidet die entsprechende Teilmenge E jede stöchiometrische Klasse in genau einem Punkt. Nach Lemma 6.6 besteht die Menge E aus stationären Lösungen. Deshalb wissen wir, wo die stationären Lösungen sind und Lemma 6.15 folgt aus Lemma 6.14.

Lemma 6.16 In einer direkten Zerlegung eines schwach reversiblen Netzwerks ist jedes Teilnetzwerk schwach reversibel.

Beweis Sei yy' eine Reaktion in einem der Teilnetzwerke. Im ursprünglichen Netzwerk gibt es eine gerichtete Kantenfolge von y' nach y . Deshalb gibt eine geschlossene Kantenfolge durch y . Daraus folgt die Existenz einer Menge von Vektoren die im ursprünglichen Netzwerk linear abhängig sind. Weil die Zerlegung direkt ist muss die geschlossene Kantenfolge im Teilnetzwerk liegen.

Beweis von Proposition 6.4 Die Existenz einer Zerlegung wie in der Proposition angenommen impliziert, dass jedes Teilnetzwerk schwach reversibel ist und Defizienz Null oder Eins hat und es hat deshalb eine positive stationäre Lösung. Die Proposition folgt aus Lemma 6.15.

Jetzt möchten wir die bisher behandelten Ergebnisse durch ein paar Beispiele konkretisieren. Wir betrachten zuerst die Gleichungen der Enzymkinetik, die aus einer einflussreichen Arbeit von Michaelis und Menten in 1913 bekannt sind. Wir fangen mit einer einfachen Reaktion an, in der ein Substrat S in ein Produkt P überführt wird. Wenn die Reaktion durch einen anderen Stoff katalysiert wird (z. B. durch ein Enzym E in der Biologie) dann können wir diese Beschreibung ausbauen. Es wird angenommen, dass das Enzym und das

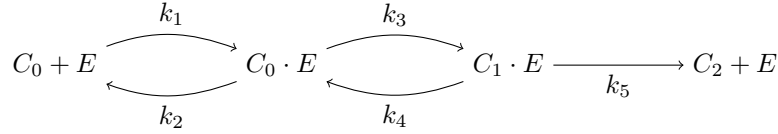
Substrat aneinander binden um ein Substrat-Enzym-Komplex $S \cdot E$ zu bilden. (Das Wort 'Komplex' wird hier in einem anderen Sinn verwendet als bisher in dieser Vorlesung. Wenn wir das Wort in diesem zweiten Sinn verwenden schreiben wir immer Substrat-Enzym-Komplex dafür.) Wir haben also eine Reaktion $E + S \rightarrow S \cdot E$. Der Substrat-Enzym-Komplex kann sich auflösen und E und S freisetzen. Die Reaktion ist $S \cdot E \rightarrow E + S$. Es kann aber auch passieren, dass im Substrat-Enzym-Komplex eine Reaktion stattfindet in dem das Produkt entsteht. Dann wird das Produkt freigesetzt und das Enzym auch. Dies wird durch die Reaktion $S \cdot E \rightarrow E + P$ beschrieben. Diese drei Reaktionen, mit Massenwirkung, nennen wir elementare Reaktionen. Die Beschreibung insgesamt nennen wir die erweiterte Michaelis-Menten-Beschreibung. Der Name soll vermeiden, dass diese Beschreibung mit einer anderen verwechselt wird, die in dieser Vorlesung keine Rolle spielt. In der anderen Beschreibung gibt es nur die eine Reaktion $S \rightarrow P$ und die Kinetik ist anders als Massenwirkung. Sie heißt normalerweise Michaelis-Menten-Kinetik. Diese zweite Beschreibung nennen wir effektive Michaelis-Menten-Beschreibung. Sie entsteht aus der erweiterten Michaelis-Menten-Beschreibung durch einen Grenzübergang.

Die Gleichungen der erweiterten Michaelis-Menten-Beschreibung dieser einzelnen Reaktion sind

$$\begin{aligned}\frac{dc_S}{dt} &= -k_1 c_S c_E + k_2 c_{S \cdot E}, \\ \frac{dc_E}{dt} &= -k_1 c_S c_E + (k_2 + k_3) c_{S \cdot E}, \\ \frac{dc_{S \cdot E}}{dt} &= k_1 c_S c_E - (k_2 + k_3) c_{S \cdot E}, \\ \frac{dc_P}{dt} &= k_3 c_{S \cdot E}.\end{aligned}\tag{94}$$

Es gibt vier Stoffe, drei Komplexe und drei Reaktionen. Es gibt eine Verlinkungsklasse und der Rang ist zwei. Die stöchiometrischen Klassen sind die Niveauflächen der Erhaltungsgrößen $c_E + c_{S \cdot E}$ und $c_S + c_{S \cdot E} + c_P$. Die Defizienz ist Null und das Netzwerk ist nicht schwach reversibel. Das Defizienz-Null-Theorem zeigt, dass es keine positiven stationären Lösungen gibt. Dies ist aber schon dadurch offensichtlich, dass $-c_P$ eine Ljapunow-Funktion ist.

Wir betrachten jetzt ein Phosphorylierungssystem. Gegeben ist ein Stoff X , der bis zu N -mal phosphoryliert werden kann. Wir nehmen wieder an, dass die Phosphatgruppen in einer bestimmten Reihenfolge angeheftet werden und in der umgekehrten Reihenfolge wieder abgenommen. Dadurch gibt es Verbindungen C_i mit $0 \leq i \leq N$. Im ersten Abschnitt haben wir dieses System mit Massenwirkung betrachtet. Jetzt wollen wir stattdessen annehmen, dass jede Phosphorylierung durch ein Enzym E (Kinase genannt) katalysiert wird und jede Dephosphorylierung durch ein Enzym F (Phosphatase genannt) katalysiert wird. Wir nehmen dann für jede Reaktion eine erweiterte Michaelis-Menten-Beschreibung. Es wird angenommen, dass nur eine Phosphatgruppe geändert wird bei einer Bindung zwischen Substrat und Enzym (distributive Phosphorylierung). Die Stoffe sind dann die Substrate C_i mit $0 \leq i \leq N$, die Enzyme



E und F , die Substrat-Enzym-Komplexe $C_i \cdot E$ mit $0 \leq i \leq N - 1$ und die Substrat-Enzym-Komplexe $C_i \cdot F$ mit $1 \leq i \leq N$. Wir haben also $m = 3N + 3$. Es gibt $4N + 2$ Komplexe, $6N$ Reaktionen und zwei Verlinkungsklassen. Dieses System heißt 'mehrfacher vergeblicher Zyklus' (englisch 'multiple futile cycle') [23]. Es erfüllt die Bedingung $t = l$.

Betrachten wir zuerst den einfachen vergeblichen Zyklus, d.h. den Fall $N = 1$. In dem Fall haben wir $m = 6$, $n = 6$, $l = 2$, $s = 3$ und $\delta = 1$. Die beiden Verlinkungsklassen haben Defizienz Null. Das Defizienz-Null-Theorem kann nicht angewendet werden und das Defizienz-Eins-Theorem greift auch nicht weil die zweite Bedingung nicht erfüllt ist. Dieses System hat eine eindeutige positive stationäre Lösung in jeder stöchiometrischen Klasse und diese Lösung ist global asymptotisch stabil in ihrer Klasse. Diese letzte Aussage ist nicht leicht zu beweisen [1]. Wie sieht es mit dem zweifachen vergeblichen Zyklus aus? In dem Fall haben wir $m = 9$, $n = 10$, $l = 2$, $s = 6$ und $\delta = 2$. Beide Verlinkungsklassen haben Defizienz Null. Auch in diesem Fall kann man weder das Defizienz-Null-Theorem noch das Defizienz-Eins-Theorem anwenden. Es ist bekannt, dass dieses System Multistationarität aufweist [23] - in manchen stöchiometrischen Klassen gibt es mehr als eine positive stationäre Lösung.

Eine doppelte Phosphorylierung muss nicht distributiv sein. Sie könnte auch prozessiv sein. In dem Fall werden beide Phosphatgruppen im Rahmen einer Begegnung zwischen Substrat und Enzym angeheftet. Es gibt mehr als eine Möglichkeit für einen solchen Mechanismus. Hier betrachten wir folgende Variante (cf. [3]). Die Phosphorylierung hat den Mechanismus im Bild und die Dephosphorylierung den strikt analogen. In diesem Fall ist $m = 9$, $n = 8$, $l = 2$, $s = 5$ und $\delta = 1$. Beide Verlinkungsklassen haben Defizienz Null. Es existieren die Erhaltungsgrößen $x_E + x_{C_0 \cdot E} + x_{C_1 \cdot E}$, $x_F + x_{C_1 \cdot F} + x_{C_2 \cdot F}$ und

$$x_{C_0} + x_{C_1} + x_{C_2} + x_{C_0 \cdot E} + x_{C_1 \cdot E} x_{C_1 \cdot F} + x_{C_2 \cdot F}. \quad (95)$$

Das freie C_1 nimmt an keiner Reaktion Teil. Man kann also ohne Weiteres diesen Stoff in der Beschreibung des Systems weglassen. Dann kann man auch die Konzentration von C_1 von der letzten Erhaltungsgröße entfernen.

7 Der Defizienz-Eins-Algorithmus

Das Defizienz-Eins-Theorem liefert Aussagen über Netzwerke mit beliebig großer Defizienz und es gibt Netzwerke mit Defizienz Eins für die dieses Theorem keine Aussagen liefert. Eine andere Richtung wird durch den Defizienz-Eins-Algorithmus gegeben. Dieser Algorithmus lässt sich bei ziemlich allgemeinen Netzwerken mit Defizienz Eins anwenden. Es gibt allerdings Einschränkungen

die notwendig sind, damit der Algorithmus funktioniert. Die Netzwerke, die diese Bedingungen erfüllen heißen regulär. Wir werden diese Bedingungen jetzt einführen. Die erste Bedingung ist

(R1) Die Reaktionsvektoren des Netzwerks sind positiv abhängig, d.h. es gibt positive Zahlen α_{ij} mit der Eigenschaft, dass $\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{ij}(y_j - y_i) = 0$.

Diese Bedingung ist notwendig, damit es überhaupt eine positive stationäre Lösung geben kann. Für schwach reversible Netzwerke ist sie immer erfüllt. In einem schwach reversiblen Netzwerk gibt es einen geschlossenen gerichteten Kantenzug durch jeden Komplex. Die Summe der Vektoren $y_j - y_i$ für aufeinanderfolgende Reaktionen in diesem Kantenzug ist Null. Wir können dann die Größen dieser Art summieren, die von einer Menge von geschlossenen Kantenzügen kommen, deren Vereinigung ganz \mathcal{C} ist.

(R2) Jede Verlinkungsklasse des Netzwerks enthält genau eine terminale starke Verlinkungsklasse.

(R2) ist genau Bedingung (iii) aus dem Defizienz-Eins-Theorem.

Um die dritte und letzte Bedingung einzuführen brauchen wir etwas Terminologie. Wenn es eine Reaktion von y nach y' gibt und das Entfernen der Reaktionen zwischen y und y' die Anzahl der Verlinkungsklassen um Eins erhöht, dann heißt diese Reaktion eine Brücke. (Diese Terminologie kommt aus der Graphentheorie. Feinberg benutzt die Terminologie 'cut pair' dafür.) Wir nennen einen Komplex terminal, wenn er in einer terminalen starken Verlinkungsklassen liegt.

(R3) Jedes Paar von terminalen Komplexen, das durch eine Reaktion verbunden ist ist durch eine Brücke verbunden.

Ein schwach reversibles Netzwerk das die Bedingung (R3) erfüllt ist reversibel.

In [9] hat Feinberg vorgeschlagen, dass man Netzwerke, die die Bedingung (R2) nicht erfüllen vielleicht nicht zu ernst nehmen sollte. Die Idee ist, dass man ein Netzwerk dieser Art zu einem Netzwerk mit $t = l$ machen kann in dem man bei Reaktionen die nur in einer Richtung laufen eine Reaktion in der Gegenrichtung mit kleiner Reaktionskonstante hinzufügt. Bei dieser Änderung können sich die dynamischen Eigenschaften des Systems wesentlich ändern. Das heißt, dass Eigenschaften, die nur bei Systemen mit $t < l$ auftreten können nicht strukturell stabil sind und deshalb vielleicht für Anwendungen nicht relevant. Außerdem ist es vielleicht so, dass absolut irreversible Reaktionen in der Wirklichkeit nicht vorkommen. Man sollte allerdings bei solchen Argumenten vorsichtig sein. Mit dem gleichen Argument könnte man die Bedeutung von Netzwerken, die nicht schwach reversibel sind in Frage stellen. Wenn wir ein System betrachten, das nicht schwach reversibel ist und keine positiven stationären Lösungen besitzt mit einem gestörten System, das schwach reversibel ist und solche Lösungen hat sollten wir beachten, dass für sehr kleine Werte des Störungsparameters die Konzentrationen die in den stationären Lösungen vorkommen so groß oder so klein sein könnten, dass die nicht biologisch relevant sind. Es ist jedenfalls so, dass eine Störung wie gerade beschrieben die Defizienz eines Netzwerks nicht ändert.

Abgesehen von diesen Aspekten eines solchen Störungsprozesses kann man

die mathematischen Phänomene untersuchen, die dabei auftreten. Ein einfaches Beispiel liefert folgendes Netzwerk mit den Reaktionen $A_1 \rightarrow A_2$, $A_1 \rightarrow A_3$, $A_2 + A_3 \rightarrow 2A_1$ und Reaktionskonstanten $(1, k, 1)$. Es hat zwei Verlinkungsklassen und drei terminale starke Verlinkungsklassen. Der stöchiometrische Teilraum hat die Dimension zwei und $\delta = 1$. Die Evolutionsgleichungen sind

$$\begin{aligned}\dot{c}_1 &= -(k+1)c_1 + 2c_2c_3, \\ \dot{c}_2 &= kc_1 - c_2c_3, \\ \dot{c}_3 &= c_1 - c_2c_3\end{aligned}\tag{96}$$

Die Größe $c_1 + c_2 + c_3$ ist erhalten. Es gilt $\frac{d}{dt}(c_2 - c_3) = (k-1)c_1$. Für $k \neq 1$ gibt es also eine Ljapunow-Funktion und keine positiven stationären Lösungen. Für $k = 1$ ist diese Funktion eine zweite Erhaltungsgröße und es gibt ein ganzes Kontinuum von stationären Lösungen. Sie bilden die Menge mit der Gleichung $c_1 = c_2c_3$.

Im Allgemeinen kann man die rechte Seite der Evolutionsgleichungen in der Form $\sum_{i=1}^n c^{y_i} \sum_{\mathcal{R}_{y_i \rightarrow}} k_{ij}(y_j - y_i)$ schreiben. Wenn wir $d_i = \sum_{\mathcal{R}_{y_i \rightarrow}} k_{ij}(y_j - y_i)$ definieren dann hat die rechte Seite die Form $\sum_{i=1}^n c^{y_i} d_i$. Wir bezeichnen den Teilraum von $F(\mathcal{C})$ der durch die d_i aufgespannt wird als kinetischen Teilraum S' . Der Vektorraum, der durch das Bild von Ψ aufgespannt wird ist ganz $F(\mathcal{C})$. Weil wenn das Bild von Ψ kleiner wäre, dann gäbe es ein verallgemeinertes Polynom mit nichttrivialen Koeffizienten das überall verschwindet, ein Widerspruch. Deshalb ist $S' = \text{im}(YA_k) = Y(\text{im}A_k)$. Diese Beziehung kann man mit der Beziehung $S = Y(\text{span}(\Delta))$ vergleichen. Wenn $\text{im}A_k = \text{span}(\Delta)$ dann ist $S' = S$. Es folgt aus Korollar 3.3, dass $t = l$ eine hinreichende Bedingung ist für $S' = S$. Im Beweis von Proposition 3.2 wurde gezeigt, dass $\dim S = n - l - \dim((\ker Y) \cap \text{span}(\Delta))$. Auf eine ähnliche Weise kann gezeigt werden, dass $\dim S' = n - t - \dim((\ker Y) \cap \text{im}A_k)$. Deshalb gilt

$$\dim S - \dim S' = t - l - \delta + \delta'.\tag{97}$$

Aus dieser Beziehung können wir ein paar Schlüsse ziehen. Wenn $t - l > 0$ und $\delta < t - l$ dann sind S und S' immer verschieden. Wenn $\delta = 0$ und deshalb $\delta' = 0$ dann gilt $S = S'$ genau dann wenn $t = l$.

Die Ableitung \dot{c} liegt im kinetischen Teilraum. Der kinetische Teilraum liegt im stöchiometrischen Teilraum aber die beiden sind nicht immer gleich. Der kinetische Teilraum ist immer unter der Zeitentwicklung invariant. Während der stöchiometrische Teilraum nicht von den Werten der Reaktionskonstanten abhängen kann der kinetische Teilraum sehr wohl davon abhängen. Im Beispiel sind die d_i die Vektoren

$$k(\omega_2 - \omega_1) + (\omega_3 - \omega_1), 0, 0, 2\omega_1 - (\omega_2 + \omega_3), 0.\tag{98}$$

Für $k \neq 1$ sind sie eine Basis für den stöchiometrischen Teilraum aber für $k = 1$ sind sie linear abhängig und der kinetische Teilraum ist eindimensional. Wenn der kinetische Teilraum kleiner ist als der stöchiometrische Teilraum und wenn

es in einer kinetischen Klasse eine stationäre Lösung gibt die innerhalb dieser Klasse nicht entartet ist dann wird es solche Lösungen auch in benachbarten Klassen geben und es wird ein Kontinuum von stationären Lösungen innerhalb der stöchiometrischen Klasse geben.

Eine nichtleere Menge \mathcal{A} heißt *aufnehmend* wenn es keine Reaktion gibt von einem Komplex in \mathcal{A} zu einem Komplex außerhalb von \mathcal{A} .

Definition 7.1 Ein Konfluenz-Vektor für ein Reaktionsnetzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ist eine Funktion g auf \mathcal{C} mit den Eigenschaften

- (i) $\sum_{y \in \mathcal{C}} g(y)y = 0$
- (ii) für jede Verlinkungsklasse L ist $\sum_{y \in L} g(y) = 0$
- (iii) für jede aufnehmende Menge \mathcal{A} die keine Vereinigung von Verlinkungsklassen ist gilt $\sum_{y \in L} g(y) > 0$

Wenn ein Netzwerk schwach reversibel ist ist jede aufnehmende Menge eine Vereinigung von Verlinkungsklassen so dass Bedingung (iii) automatisch erfüllt ist. Wenn eine stationäre Lösung c^* Gegeben ist sei

$$g(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} k_{y'y}(c^*)^{y'} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} k_{yy'}(c^*)^y. \quad (99)$$

Wir können $k_{y'y}(c^*)^{y'}$ als ein Strom von y nach y' betrachten und dann ist $g(y)$ der Netto-Strom der in y von allen anderen Komplexen hineinfließt.

Lemma 7.1 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Netzwerk und $\alpha \in F(\mathcal{R})$ eine Lösung von

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(y' - y) = 0. \quad (100)$$

Dann ist $g(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \alpha_{y'y} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'}$ ein Konfluenzvektor.

Um dieses Lemma zu beweisen benutzen wir

Lemma 7.2 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Netzwerk und P eine Teilmenge von \mathcal{C} . Wenn α eine Funktion auf \mathcal{R} ist und wird g wie in Lemma 7.1 aus α konstruiert dann gilt

$$\sum_{y \in P} g(y) = \sum_{P' \rightarrow P} \alpha_{y'y} - \sum_{P \rightarrow P'} \alpha_{yy'} \quad (101)$$

Der Beweis ist eine einfache Rechnung. Jetzt kann Lemma 7.1 bewiesen werden. Die Bedingung (i) in der Definition eines Konfluenzvektors folgt aus der Rechnung

$$0 = \sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(y' - y) = \sum_{y \in \mathcal{C}} \left(\sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \alpha_{y'y} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'} \right) y = \sum_{y \in \mathcal{C}} g(y)y \quad (102)$$

Die Bedingung (ii) bekommt man in dem man in Lemma 7.2 $P = L$ setzt und die Tatsache benutzt, dass in diesem Fall beide Summen leer sind. Um die Bedingung (iii) zu erhalten benutzt man Lemma 7.2 mit $P = \mathcal{A}$. In diesem Fall ist die eine Summe Null und die andere positiv.

Im Folgenden interessieren wir uns für positive Konfluenzvektoren.

Lemma 7.3 Für ein Reaktionsnetzwerk ist die Menge der Elemente von $F(\mathcal{C})$ die Bedingungen (i) und (ii) in der Definition eines Konfluenzvektors erfüllt ein linearer Teilraum mit Dimension δ .

Beweis g kann in der Form $\sum_{y \in \mathcal{S}} g(y)\omega_y$ geschrieben werden. Bedingung (i) besagt, dass g in $\ker Y$ liegt. Bedingung (ii) besagt, dass $g \in \text{span}\Delta$. Der gesuchte Teilraum ist dann $(\ker Y) \cap (\text{span}\Delta)$ deren Dimension uns aus Proposition 3.2 bekannt ist.

Wenn das Netzwerk schwach reversibel ist, ist die Bedingung (iii) automatisch erfüllt. Der eben diskutierte lineare Raum ist mit der Menge der Konfluenzvektoren identisch. Wenn außerdem die Defizienz positiv ist, dann gibt es also nichtverschwindende Konfluenzvektoren. Wenn das Netzwerk nicht schwach reversibel ist aber hat die Eigenschaft (R1) dann folgt aus Lemma 7.1, dass es einen Konfluenz-Vektor gibt und dieser Vektor kann nicht Null sein.

Definition 7.2 Zwei nichtverschwindende Konfluenz-Vektoren g und g' für ein Netzwerk sind ähnlich orientiert wenn es eine positive Zahl λ gibt mit $g' = \lambda g$. Die Äquivalenzklassen, die durch die entsprechende Äquivalenzrelation definiert werden heißen Konfluenz-Vektor-Orientierungen.

Hier interessieren wir uns für reguläre Netzwerke mit Defizienz Eins. Für solche existieren nichtverschwindende Konfluenz-Vektoren immer. In diesem Fall sind alle Konfluenz-Vektoren proportional. Wenn das Netzwerk nicht reversibel ist gibt es nur eine Konfluenz-Vektor-Orientierung. Wenn es reversibel ist gibt es zwei.

Lemma 7.4 Wenn g ein Konfluenz-Vektor ist, dann gibt es eine positive Funktion α , die mit g verbunden ist wie in Lemma 7.1.

Beweis Das Netzwerk sei nicht schwach reversibel. Da es regulär ist gibt es eine positive Funktion $\alpha^* \in F(\mathcal{R})$ mit

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}^*(y' - y) = 0. \quad (103)$$

Aus Lemma 7.1 folgt, dass g^* definiert durch

$$g^*(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \alpha_{yy'}^* - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{y'y}^* \quad (104)$$

ein Konfluenz-Vektor ist. Weder g noch g^* ist Null. Weil das Netzwerk $\delta = 1$ erfüllt sind die beiden proportional. Außerdem gibt es nur eine Konfluenz-Vektor-Orientierung, so dass $g = \rho g^*$ für eine positive Zahl ρ . $\alpha = \rho \alpha^*$ hat die erwünschten Eigenschaften. Sei jetzt das Netzwerk stattdessen reversibel. Es folgt aus den Argumenten im Beweis von Lemma 7.3, dass $g \in (\ker Y) \cap (\text{span}(\Delta))$. Weil $g \in \text{span}(\Delta)$ gibt es $\xi \in F(\mathcal{R})$ mit $g = \sum_{yy' \in \mathcal{R}} \xi_{yy'}(\omega_{y'} - \omega_y)$. Da das Netzwerk reversibel ist gilt $0 = \sum_{yy' \in \mathcal{R}} (\omega_{y'} - \omega_y)$. Deshalb gilt für jede Zahl p die Beziehung

$$g = \sum_{yy' \in \mathcal{R}} (\xi_{yy'} + p)(\omega_{y'} - \omega_y). \quad (105)$$

Dadurch, dass man p hinreichend groß wählt kann man dafür sorgen, dass die Koeffizienten in dieser Beziehung alle positiv sind. Deshalb gibt es eine positive Funktion α mit $g = \sum_{yy' \in \mathcal{R}} \alpha_{yy'}(\omega_{y'} - \omega_y)$. Wenn man Y auf beide Seiten

dieser Gleichung angewendet bekommt man die erste Gleichung von Lemma 7.1. Außerdem gilt

$$g = \sum_{yy' \in \mathcal{C}} \left(\sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \alpha_{y'y} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'} \right) \omega_y \quad (106)$$

was die zweite Gleichung von Lemma 7.1 liefert.

Ein Komplex y heißt reaktiv wenn es einen anderen Komplex y' gibt, so dass es eine Reaktion gibt von y nach y' . (Ein Komplex kann nur dann nicht reaktiv sein, wenn er der einzige Komplex in einer terminalen starken Verlinkungsklasse ist.) Eine terminale starke Verlinkungsklasse heißt nichttrivial wenn sie mehr als einen Komplex enthält.

Definition 7.3 Eine obere-mittlere-untere-Zerlegung eines Netzwerks ist eine Zerlegung seiner reaktiven Komplexe in drei Teile U , M und L , die als oberer, mittlerer und unterer Teil bekannt sind, mit den Eigenschaften, dass

- (i) alle nicht-terminalen Komplexe sind in M
- (ii) alle Komplexe im gleichen nichttrivialen terminalen Verlinkungsklasse sind im gleichen Teil

Es ist erlaubt, dass U und L leer sind. Außerdem, wenn jeder Komplex terminal ist (d.h. das Netzwerk ist schwach reversibel) dann kann M leer sein.

Wir betrachten jetzt ein Netzwerk mit einer festen Wahl $P = \{U, M, L\}$ und Konfluenz-Vektor-Orientierung G . Zu einer solchen Wahl gehören bestimmte Ungleichungen, die beim Defizienz-Eins-Algorithmus eine wichtige Rolle spielen. Die Ungleichungen betreffen Variablen μ_s , $s \in \mathcal{S}$ oder, in einer äquivalenten Formulierung ein Vektor $\mu \in F(\mathcal{S})$. Es werden lineare Formen in der Menge $\{y \cdot \mu : y \in \mathcal{C}, y \text{ reaktiv}\}$ durch die Relationen $>$, $<$ oder $=$ zueinander in Beziehung gesetzt werden. Die Ungleichungen werden durch drei Regeln festgelegt.

Regel 1. Wenn y und y' aus M sind dann muss $\mu \in F(\mathcal{S})$ die Beziehung $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$ erfüllen.

Man sagt, dass ein Komplex in U oberhalb von Komplexen in M und L liegt und ein Komplex in M oberhalb von einem Komplex in L .

Regel 2. Wenn y oberhalb von einem Komplex y' liegt, dann gilt $y \cdot \mu > y' \cdot \mu$.

Wenn yy' eine Brücke ist, dann ist das Netzwerk, dass durch die Entfernung der Reaktionen zwischen y und y' von der Verlinkungsklasse in denen y und y' liegen die Vereinigung von zwei Teilmengen $\mathcal{W}(y)$ und $\mathcal{W}(y')$ so dass yy' die einzige direkte Verbindung zwischen den beiden ist. Für einen Konfluenz-Vektor g definieren wir $[g, yy', y]$ als $\sum_{\bar{y} \in \mathcal{W}(y)} g(\bar{y})$. Es gilt $[g, yy', y'] = -[g, yy', y]$.

Regel 3. Wenn y und y' benachbarte terminale Komplexe sind dann gilt

- (i) für $yy' \in U$, $\mu \in F(\mathcal{S})$ ist das Vorzeichen von $y \cdot \mu - y' \cdot \mu$ gleich dem von $[g, yy', y]$
- (ii) für $yy' \in L$, $\mu \in F(\mathcal{S})$ ist das Vorzeichen von $y \cdot \mu - y' \cdot \mu$ dem von $[g, yy', y]$ entgegengesetzt.

Lemma 7.5 Für ein Netzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sei α eine positive Funktion auf \mathcal{R} und g der entsprechende Konfluenzvektor. Sei yy' eine Brücke. Wenn es eine Reaktion von y' nach y gibt, dann gilt $\alpha_{yy'} - \alpha_{y'y} = [g, yy', y']$. Wenn es keine Reaktion von y' nach y gibt, dann gilt $\alpha_{yy'} = [g, yy', y']$.

Beweis Wir betrachten die Mengen $\mathcal{W}(y)$ und $\mathcal{W}(y')$. yy' ist die einzige Reaktion in $\mathcal{W}(y) \rightarrow (\mathcal{W}(y))'$. Die Menge $(\mathcal{W}(y))' \rightarrow \mathcal{W}(y)$ enthält nur die Reaktion $y'y$ wenn diese Reaktion in \mathcal{R} liegt und ist sonst leer. Das Ergebnis folgt dann aus Lemma 7.2.

Theorem 7.1 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein reguläres Netzwerk der Defizienz Eins und c^* und c^{**} unterschiedliche positive Punkte einer stöchiometrischen Klasse. Dann sind folgende Aussagen äquivalent

- (i) es gibt positive Reaktionskonstanten so dass das entsprechende System mit Massenwirkungskinetik c^* und c^{**} als stationäre Lösungen hat.
- (ii) es gibt eine Konfluenz-Vektor-Orientierung G und eine Zerlegung $P = (U, M, L)$ so dass $\mu = \log \frac{c^{**}}{c^*}$ die Ungleichungen für (P, G) erfüllt.

Für ein Netzwerk mit m nichttrivialen terminalen starken Verlinkungsklassen gibt es 3^m (im nicht reversiblen Fall) oder $2 \cdot 3^m$ (im reversiblen Fall) Systeme von linearen Ungleichungen die bei der Anwendung dieses Theorems überprüft werden müssen.

Bevor es mit der allgemeinen Theorie weitergeht und insbesondere mit dem Beweis des Theorems wird jetzt mit einem Beispiel gezeigt, wie das Theorem angewendet werden kann. Es geht dabei um die prozessive zweifache Phosphorylierung. Dieses Netzwerk erfüllt die Bedingung (R1). Man kann, z.B. bei den reversiblen Reaktionen $\alpha_{ij} = 2$ für die Vorwärts-Reaktion und $\alpha_{ij} = 1$ für die Rückwärts-Reaktion wählen und bei den irreversiblen Reaktionen $\alpha_{ij} = 1$. Bedingung (R2) ist offensichtlich erfüllt. Da in diesem Netzwerk jede terminale starke Verlinkungsklasse aus einem Komplex besteht ist (R3) auch erfüllt. Das Netzwerk ist also regulär. Da in diesem Beispiel kein reaktiver Komplex terminal ist, gibt es nur eine Zerlegung (U, M, L) wo alle reaktiven Komplexe in M sind. Die Regeln 2. und 3. liefern in diesem Fall keine Bedingungen. Es muss nur noch die Regel 1. untersucht werden. Nach dieser Regel gelten folgende Beziehungen

$$\mu_{C_0} + \mu_E = \mu_{C_0 \cdot E} = \mu_{C_1 \cdot E} = \mu_{C_2} + \mu_F = \mu_{C_1 \cdot F} = \mu_{C_2 \cdot F}. \quad (107)$$

Nennen wir den gemeinsamen Wert dieser Größen A . Wenn wir die Exponentialfunktion auf diese Beziehungen anwenden bekommen wir

$$e^{\mu_{C_0}} e^{\mu_E} = e^{\mu_{C_0 \cdot E}} = e^{\mu_{C_1 \cdot E}} = e^{\mu_{C_2}} e^{\mu_F} = e^{\mu_{C_1 \cdot F}} = e^{\mu_{C_2 \cdot F}} = e^A. \quad (108)$$

Für zwei Lösungen in einer stöchiometrischen Klasse sind die Erhaltungsgrößen gleich. Betrachten wir die Größe $c_E + (c_{C_0 \cdot E} + c_{C_1 \cdot E})$. Wenn A positiv ist dann nimmt die Größe in Klammern zu beim Übergang von c^* zu c^{**} . Deshalb muss c_E abnehmen. Es muss $\mu_E < 0$ sein und deshalb $\mu_{C_0} > 0$. Aus ähnlichen Gründen muss $\mu_F < 0$ sein und $\mu_{C_2} > 0$. Zusammen implizieren diese Umstände, dass die Gesamtmenge des Substrats größer wird, ein Widerspruch. Deshalb kann A nicht positiv sein. Der Versuch A negativ zu machen führt auch zu einem Widerspruch. Es ist also $A = 0$. Damit sind einige μ_i offenbar Null. Eine weitere Betrachtung der Gesamtmenge der Enzyme E und F zeigt, dass $\mu_E = 0$ und $\mu_F = 0$. Daraus kann man schließen, dass μ_{C_0} und μ_{C_2} verschwinden. Mit Theorem 7.1 sehen wir dann, dass es nicht möglich ist, dass

für dieses System eine stöchiometrische Klasse mehr als eine stationäre Lösung enthält.

Theorem 7.1 entscheidet die Frage nicht, ob dieses System überhaupt eine positive stationäre Lösung besitzt. Weil es die Erhaltungsgrößen gibt ist jede Lösung beschränkt und bleibt in einer invarianten Teilmenge ihrer stöchiometrischen Klasse die mit einer abgeschlossenen Kugel im \mathbb{R}^n homöomorph ist. Deshalb liefert ein allgemeiner Satz [15] die Existenz einer stationären Lösung, sagt aber nichts darüber aus, ob diese positiv ist. Wenn ausgeschlossen werden kann, dass es stationäre Lösungen auf dem Rand gibt, dann ist in dieser Situation die Existenz einer positiven stationären Lösung gesichert. Wir betrachten eine stöchiometrische Klasse für die die drei Erhaltungsgrößen positiv sind. Wählen wir eine feste nichtnegative Funktion $c \in F(\mathcal{S})$. Nehmen wir an, dass dieser Punkt entweder eine stationäre Lösung ist oder ein ω -Limespunkt einer positiven Lösung. Dann ist die Lösung durch diesen Punkt nicht negativ. Wir sagen, dass ein Komplex y eingeschaltet ist in dieser Konfiguration wenn $\Phi(c)(y) > 0$. Sonst sagen wir, dass der Komplex ausgeschaltet ist. Der Komplex y ist genau dann ausgeschaltet wenn mindestens einer der Stoffe, der an y beteiligt ist nicht im Träger von c liegt. Betrachten wir jetzt eine Reaktion von y nach y' . Wenn y' ausgeschaltet ist, dann hat mindestens einer der Stoffe, der an y' beteiligt ist Konzentration Null in der gegebenen Konfiguration. Deshalb machen Reaktionen, bei denen y' auf der Linken Seite sind keine Beiträge zur zeitlichen Ableitung dieser Konzentration. Dann darf aber die Reaktion von y nach y' dort auch keinen Beitrag leisten. Sonst würde für eine Lösung mit $c_i(t_1) = 0$ die Ungleichung $\dot{c}_i(t_1) > 0$ gelten und $c(t)$ wäre negativ für t ein wenig kleiner als t_1 , ein Widerspruch. Wir schließen, dass y auch ausgeschaltet ist. Diese Aussage liefert Bedingungen an die Menge der Komplexe in \mathcal{C} , die ausgeschaltet sind. Insbesondere sieht man, dass diese Menge eine Vereinigung von starken Verlinkungsklassen ist.

Kommen wir jetzt zur Frage zurück, ob das System für prozessive Phosphorylierung stationäre Lösungen besitzt, die auf dem Rand des positiven Orthanten liegen und für die alle Erhaltungsgrößen positiv sind. Das System hat nur vier starke Verlinkungsklassen. Nehmen wir zunächst an, dass die Klasse die $C_0 \cdot E$ enthält an der stationären Lösung ausgeschaltet ist. Dann sind die Komplexe $C_0 + E$, $C_0 \cdot E$ und $C_1 \cdot E$ ausgeschaltet. Da die Gesamtmenge des Enzyms E positiv ist, muss die Konzentration des freien Enzyms E positiv sein. Die Konzentration von C_0 ist also Null. Dann ist $C_0 + F$ ausgeschaltet und die Klasse, die $C_1 \cdot F$ enthält ausgeschaltet. Da die Gesamtmenge des Substrats positiv ist muss die Konzentration von C_2 positiv sein. Das bedeutet aber, dass die Konzentrationen von allen Stoffen, die F beinhalten Null sein müssen. Es folgt, dass die Gesamtmenge von F Null ist, ein Widerspruch. Es ist jetzt gezeigt worden, dass die Klasse, die $C_0 \cdot E$ enthält eingeschaltet ist. Aus Symmetriegründen gilt das Gleiche für die Klasse, die $C_2 \cdot F$ enthält. Es müssen also alle Klassen eingeschaltet sein. Damit ist die Existenz einer positiven stationären Lösung bewiesen.

Definition 7.4 In einem Reaktionsnetzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ hat eine Funktion x auf \mathcal{S} Vorzeichen verträglich mit dem stöchiometrischen Teilraum S wenn es ein

Element $\sigma \in S$ gibt mit der Eigenschaft, dass $x(s)$ das gleiche Vorzeichen hat wie $\sigma(s)$ für alle $s \in S$.

Eine äquivalente Darstellung dieser Eigenschaft ist, dass es eine positive Funktion p auf S gibt mit $x = p\sigma$.

Lemma 7.6 Sei $(S, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Reaktionsnetzwerk. Wenn c^* und c^{**} positive Funktionen auf S sind die in der gleichen stöchiometrischen Klasse sind dann hat $\mu = \log(c^{**}/c^*)$ Vorzeichen verträglich mit dem stöchiometrischen Teilraum. Umgekehrt, wenn μ Vorzeichen hat die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind dann gibt es positive Funktionen c^* und c^{**} in der gleichen stöchiometrischen Klasse mit $\mu = \log(c^{**}/c^*)$.

Beweis Nehmen wir an, dass c^* und c^{**} in der gleichen stöchiometrischen Klasse sind. Dann gilt $c^{**} - c^* \in S$. Wenn wir $\mu = \log(c^{**}/c^*)$ definieren dann hat $\mu(s)$ das gleiche Vorzeichen wie $c^{**}(s) - c^*(s)$ für alle $s \in S$. Deshalb hat μ Vorzeichen die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind. Umgekehrt, nehmen wir an, dass μ Vorzeichen hat die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind. Dann gibt es $\sigma \in S$ und eine positive Funktion p auf S mit $\mu = p\sigma$. Sei $c^* = p$ und $c^{**} = pe^\mu$. Dann gelten die Beziehungen $\mu = \log(c^{**}/c^*)$ und $c^{**} - c^* = p(e^\mu - 1)$. Wenn $c^*(s)$ und $c^{**}(s)$ gleich sind, dann gilt $c^{**} - c^* = \sigma$ im Punkt s . Wenn $c^{**}(s) - c^*(s) \neq 0$ dann können wir $c^*(s)$ und $c^{**}(s)$ mit dem positiven Faktor $[p(s)(e^{\mu(s)} - 1)]^{-1}\sigma(s)$ multiplizieren. Dann bleibt die erste Beziehung unverändert und in der zweiten wird die rechte Seite durch σ ersetzt. Nach der Reskalierung sind c^* und c^{**} in der gleichen stöchiometrischen Klasse.

Korollar 7.1 Für ein reguläres Reaktionsnetzwerk $(S, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ mit Defizienz Eins sind folgende Bedingungen äquivalent:

- (i) es gibt positive Reaktionskonstanten so dass das entsprechende System mit Massenwirkungskinetik zwei verschiedene positive stationäre Lösungen in einer stöchiometrischen Klasse besitzt.
- (ii) für eine Konfluenz-Vektor-Orientierung G und eine Zerlegung $P = (U, M, L)$ besitzt das System von Ungleichungen das dem Paar (P, G) entspricht eine nichtverschwindende Lösung die Vorzeichen hat, die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind.

Wir sagen, dass eine Zerlegung $P' = (U', M', L')$ die Inversion einer Zerlegung $P = (U, M, L)$ ist wenn $U' = L$, $M' = M$ und $L' = U$. In diesem Fall gilt, dass das System von Ungleichungen, das P' entspricht mit dem System von Ungleichungen, das P entspricht übereinstimmt, bis auf die Tatsache, dass alle Vorzeichen umgedreht sind. Es ist also so, dass μ genau dann eine Lösung im ersten Fall ist, wenn $-\mu$ eine Lösung im zweiten Fall ist. Deshalb ist es sinnlos, die Inversion einer Zerlegung P zu analysieren, wenn man P schon analysiert hat.

Wenn man ein System hat, wo Messungen für zwei unterschiedliche stationäre Zustände vorliegen aber wo man das Reaktionsnetzwerk nicht kennt, kann man diese Ideen verwenden um zu testen, ob ein bestimmtes Netzwerk mit den Beobachtungen verträglich ist in dem man die gemessenen Konzentrationen in den beiden Zuständen vergleicht.

Theorem 7.1 liefert ein Kriterium für die Existenz von zwei verschiedenen stationären Lösungen. Das nächste Theorem gibt ein ähnliches Kriterium für

die Existenz einer entarteten stationären Lösung, also einer stationären Lösung wo die Ableitung der rechten Seite der Entwicklungsgleichungen eingeschränkt auf den stöchiometrischen Teilraum einen nichttrivialen Kern hat.

Theorem 7.2 Für ein reguläres Reaktionsnetzwerk $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ mit Defizienz Eins sei c^* eine positive Funktion auf \mathcal{S} und $\gamma \neq 0$ ein Punkt des stöchiometrischen Teilraums. Dann sind folgende Bedingungen äquivalent.

- (i) es gibt Reaktionskonstanten für die das entsprechende System mit Massenwirkungskinetik c^* als stationäre Lösung zulässt, für die $D_c f(c^*)\gamma = 0$.
- (ii) Es gibt eine Konfluenz-Vektor-Orientierung G und eine Zerlegung $P = (U, M, L)$ so dass das System von Ungleichungen, das (P, G) entspricht durch γ/c^* erfüllt wird.

Lemma 7.7 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Reaktionsnetzwerk und c^*, c^{**} positive Funktionen auf \mathcal{S} . Dann sind folgende Bedingungen äquivalent.

- (i) es gibt Reaktionskonstanten für die das Massenwirkungssystem c^* und c^{**} als stationäre Lösungen hat
- (i)' es gibt eine positive Funktion κ auf \mathcal{R} so dass

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y' - y) = 0 \quad (109)$$

und

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'} e^{y \cdot \mu} (y' - y) = 0 \quad (110)$$

wo $\mu = \log(c^{**}/c^*)$.

Beweis Nehmen wir an, dass (i) gilt. Zu sagen, dass c^* und c^{**} stationäre Lösungen sind ist zu sagen, dass

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} k_{yy'} (c^*)^y (y' - y) = 0 \quad (111)$$

und

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} k_{yy'} (c^{**})^y (y' - y) = 0. \quad (112)$$

Wenn $\kappa_{yy'} = k_{yy'} (c^*)^y$ und μ wie oben definiert ist, dann gelten die zwei Gleichungen in (i)'. Wenn umgekehrt (i)' gilt, dann können wir $k_{yy'}$ so wählen, dass $\kappa_{yy'} = k_{yy'} (c^*)^y$ und dann folgt (i).

Das nächste Lemma ist eine ähnliche Umformulierung von (i) in Theorem 7.2.

Lemma 7.8 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein Reaktionsnetzwerk, c^* eine positive Funktion auf \mathcal{S} und γ eine Funktion auf \mathcal{S} . Dann sind folgende Bedingungen äquivalent.

- (i) es gibt Reaktionskonstanten für die das entsprechende System mit Massenwirkungskinetik c^* als stationäre Lösung zulässt, für die $D_c f(c^*)\gamma = 0$.
- (i)' es gibt eine positive Funktion κ auf \mathcal{R} so dass

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y' - y) = 0 \quad (113)$$

und

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y \cdot \mu)(y' - y) = 0 \quad (114)$$

wo $\mu = \gamma/c^*$.

Beweis Nehmen wir an, dass (i) gilt. Wenn c^* eine stationäre Lösung ist dann gilt

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y(y' - y) = 0. \quad (115)$$

Außerdem ist die Bedingung an der Ableitung damit äquivalent, dass

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} k_{yy'}(c^*)^y(y \cdot (\gamma/c^*))(y' - y) = 0. \quad (116)$$

Die Aussage (i)' folgt wenn wir $\kappa_{yy'} = k_{yy'}(c^*)^y$ definieren. Für die umgekehrte Richtung müssen wir nur $k_{yy'}$ so wählen, dass die letzte Beziehung gilt.

Mit Lemma 7.7 und Lemma 7.8 sehen wir, dass Theorem 7.1 und Theorem 7.2 Folgen sind von

Proposition 7.1 Sei $(\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ ein reguläres Reaktionsnetzwerk mit Defizienz Eins, $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine stetige monoton steigende Funktion und μ eine nichtverschwindende Funktion auf \mathcal{R} die Vorzeichen hat, die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind. Dann sind folgende Bedingungen äquivalent

(i) es gibt eine positive Funktion $\kappa_{yy'}$ auf \mathcal{R} mit

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y' - y) = 0 \quad (117)$$

und

$$\sum_{yy' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu)(y' - y) = 0 \quad (118)$$

(ii) es gibt eine Konfluenz-Vektor-Orientierung G und eine Zerlegung $P = (U, M, L)$ so dass μ das System von Ungleichungen erfüllt, das dem Paar (G, P) entspricht.

Um zu sehen, dass Theorem 7.1 aus Proposition 7.1 folgt wählt man $\mu = \log(c^{**}/c^*)$ und $\phi(x) = e^x$ und wendet Lemma 7.7 an. Um zu sehen, dass Theorem 7.2 aus Proposition 7.1 folgt wählt man $\mu = \gamma/c^*$ und $\phi(x) = x$ und wendet Lemma 7.8 an.

Jetzt wird Proposition 7.1 bewiesen, zuerst dass (i) die Bedingung (ii) impliziert. Die Gleichungen in (i) sind mit folgenden Gleichungen äquivalent

$$YA_\kappa \omega_{\mathcal{C}} = 0 \quad (119)$$

und

$$YA_\kappa \left(\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y \right) = 0. \quad (120)$$

Mit anderen Worten ist (i) mit den Aussagen $\omega_{\mathcal{C}} \in \ker(YA_\kappa)$ und $\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y \in \ker(YA_\kappa)$ äquivalent. Da das Netzwerk regulär ist und $\delta = 1$ folgt aus

Lemma 6.3, dass $\dim(\ker(YA_\kappa)) = 1 + l$. Wir wählen eine Basis des Kerns von A_κ wie in Proposition 3.1 und nennen sie hier b^1, \dots, b^l . (Weil das Netzwerk regulär ist ist $t = l$.) Falls ω_C nicht im Raum liegt, der durch b^1, \dots, b^l aufgespannt wird, dann ist $(\omega_C, b^1, \dots, b^l)$ eine Basis des Kerns von YA_κ . Wenn diese Bedingung nicht gilt, dann liegt ω_C in $\ker A_\kappa$. Nach Proposition 6.1 muss μ in diesem Fall senkrecht auf den stöchiometrischen Teilraum stehen. Da nach Voraussetzung μ ungleich Null ist mit Vorzeichen die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind bekommen wir einen Widerspruch. Deshalb bekommen wir tatsächlich eine Basis. Es gibt also Zahlen $\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_l$ mit

$$\sum_{y \in \mathcal{C}} \phi(y \cdot \mu) \omega_y = \lambda_0 \omega_C + \lambda_1 b^1 + \dots + \lambda_l b^l. \quad (121)$$

Sei U die Vereinigung der nichttrivialen terminalen Verlinkungsklassen Λ^θ für die $\lambda_\theta > 0$, L die entsprechende Menge mit $\lambda_\theta < 0$ und M die Menge der reaktiven Komplexe die weder in U noch in L sind. M ist die Vereinigung der nichttrivialen terminalen Verlinkungsklassen Λ^θ mit $\lambda_\theta = 0$ und der Menge der nichtterminalen Komplexe. Die Mengen U , M und L erfüllen die Bedingungen für eine obere-mittlere-untere-Zerlegung (U, M, L) . Sei $g = A_\kappa \omega_C = \sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} (\omega_{y'} - \omega_y)$. Da ω_C nicht im Kern von A_κ liegt ist g nicht Null. Es gilt $g(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \kappa_{yy'} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \kappa_{yy'}$. Es folgt aus Lemma 7.1, dass g ein Konfluenzvektor ist. Sei G die entsprechende Konfluenz-Vektor-Orientierung. Jetzt soll gezeigt werden, dass die Ungleichungen die dem paar (G, P) entsprechen erfüllt sind. Dazu müssen wir die drei Regeln überprüfen.

Zu sehen, dass die Regel 1. erfüllt ist stellen wir fest, dass die Eigenschaften der Basis implizieren, dass $\phi(y \cdot \mu) = \lambda_0$ für alle $y \in M$. Wenn y und y' aus M sind, dann folgt aus der strikt monotonen Natur der Funktion ϕ , dass $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$. Um die Gültigkeit der zweiten Regel zu überprüfen seien y^U, y^M und y^L Komplexe aus den entsprechenden Teilmengen. Seien y^U und y^L Mitglieder der terminalen starken Verlinkungsklassen Λ^1 und Λ^2 . Dann implizieren die Eigenschaften der Basis, dass

$$\begin{aligned} \phi(y^U \cdot \mu) &= \lambda_0 + \lambda_1 b^1(y^U), \\ \phi(y^M \cdot \mu) &= \lambda_0, \\ \phi(y^L \cdot \mu) &= \lambda_0 + \lambda_2 b^2(y^L). \end{aligned} \quad (122)$$

Da $\lambda_1 > 0$, $\lambda_2 < 0$ und ϕ monoton steigend folgt, dass $y^U \cdot \mu > y^M \cdot \mu > y^L \cdot \mu$. Es bleibt zu zeigen, dass Regel 3. gilt. Seien y und y' benachbarte terminale Komplexe in der terminalen starken Verlinkungsklasse Λ^θ . In diesem Fall gehören yy' und $y'y$ zu \mathcal{R} wegen (R3). Es gilt $\phi(y \cdot \mu) = \lambda_0 + \lambda_\theta b^\theta(y)$ und $\phi(y' \cdot \mu) = \lambda_0 + \lambda_\theta b^\theta(y')$. Nehmen wir an, dass y und y' aus U sind, so dass $\lambda_\theta > 0$. In diesem Fall folgt aus der monotonen Eigenschaft von ϕ , dass $y \cdot \mu - y' \cdot \mu$ und $b^\theta(y) - b^\theta(y')$ das gleiche Vorzeichen haben. Wenn andererseits y und y' aus L sind dann haben diese Größen entgegengesetzte Vorzeichen. Deshalb um zu zeigen, dass μ Regel 3. erfüllt muss man zeigen, dass $b^\theta(y) - b^\theta(y')$ das gleiche Vorzeichen hat wie $[g, yy', y]$. Die Reaktion yy' ist eine Brücke und wir können

Mengen $\mathcal{W}(y)$ und $\mathcal{W}(y')$ definieren wie oben.

$$[g, yy', y] = \sum_{\bar{y} \in \mathcal{W}(y)} g(\bar{y}) = \sum_{\mathcal{W}(y') \rightarrow \mathcal{W}(y)} \kappa_{\bar{y}'\bar{y}} - \sum_{\mathcal{W}(y) \rightarrow \mathcal{W}(y')} \kappa_{\bar{y}\bar{y}'}. \quad (123)$$

Die letzte Gleichheit folgt aus Lemma 6.4. Da yy' bzw. $y'y$ die einzigen Reaktionen in $\mathcal{W}(y') \rightarrow \mathcal{W}(y)$ bzw. $\mathcal{W}(y) \rightarrow \mathcal{W}(y)'$ sind vereinfacht sich die Gleichung auf

$$[g, yy', y] = \kappa_{y'y} - \kappa_{yy'}. \quad (124)$$

Außerdem, weil b^θ im Kern von A_κ liegt gilt mit Hilfe von Lemma 6.4

$$\sum_{\mathcal{W}(y') \rightarrow \mathcal{W}(y)} \kappa_{\bar{y}'\bar{y}} b^\theta(\bar{y}') - \sum_{\mathcal{W}(y) \rightarrow \mathcal{W}(y')} \kappa_{\bar{y}\bar{y}'} b^\theta(\bar{y}) = 0 \quad (125)$$

und

$$\kappa_{y'y} b^\theta(y') - \kappa_{yy'} b^\theta(y) = 0. \quad (126)$$

Es folgt, da $\kappa_{y'y}$ und $\kappa_{yy'}$ positiv sind, dass $b^\theta(y) - b^\theta(y')$ und $[g, yy', y]$ das gleiche Vorzeichen haben. Damit ist (ii) bewiesen.

Nehmen wir umgekehrt an, dass (ii) gilt. Es gibt also eine Konfluenzvektor-Orientierung G und eine Zerlegung (U, M, L) so dass μ die entsprechenden Ungleichungen erfüllt und wir suchen eine positive Funktion κ auf \mathcal{C} mit bestimmten Eigenschaften. Sei g ein nichtverschwindendes Element von G . Es folgt aus Lemma 7.4 dass eine positive Funktion α auf \mathcal{C} existiert mit den Eigenschaften, dass

$$\sum_{\mathcal{R}} \alpha_{yy'}(y' - y) = 0, \quad (127)$$

$$g(y) = \sum_{\mathcal{C} \rightarrow y} \alpha_{y'y} - \sum_{y \rightarrow \mathcal{C}} \alpha_{yy'}. \quad (128)$$

Seien y^*y^{**} und $y^{**}y^*$ ein Paar reversibler Reaktionen. Dann kann man die erste Gleichung als

$$(\alpha_{y^*y^{**}} - \alpha_{y^{**}y^*})(y^{**} - y^*) + \sum_{\mathcal{R} \setminus \{y^*y^{**}, y^{**}y^*\}} (y' - y) = 0 \quad (129)$$

schreiben. Es folgt, dass wenn $\beta_{yy'} = \alpha_{yy'}$ für alle Reaktionen außer denen zwischen y^* und y^{**} und $\beta_{y^*y^{**}} - \beta_{y^{**}y^*} = \alpha_{y^*y^{**}} - \alpha_{y^{**}y^*}$ dann gilt $\sum_{\mathcal{R}} \beta_{yy'}(y' - y) = 0$. Wenn y^*y^{**} eine Brücke ist dann gilt auch $\alpha_{y^*y^{**}} - \alpha_{y^{**}y^*} = [g, y^*y^{**}, y^{**}]$.

Jetzt wird κ konstruiert. Wenn in der Zerlegung (U, M, L) die Menge M nicht leer ist sei $\eta = y \cdot \mu$ für $y \in M$. Wenn dagegen M leer ist, dann sei η irgendeine Zahl, die zwischen dem Minimum von $y \cdot \mu$ auf U und dem Maximum von $y \cdot \mu$ auf L liegt. Die Funktion κ wird wie folgt definiert. Wenn yy' irreversibel oder wenn yy' reversibel ist und $y' \cdot \mu = y \cdot \mu$ dann sei $\kappa_{yy'} = \alpha_{yy'}$. Wenn yy'

reversibel ist und $y' \cdot \mu \neq y \cdot \mu$ (woraus folgt, dass yy' eine Brücke ist die in U oder L liegt) sei

$$\kappa_{yy'} = [g, yy', y'] \frac{\phi(y' \cdot \mu) - \phi(\eta)}{\phi(y' \cdot \mu) - \phi(y \cdot \mu)}, \quad (130)$$

$$\kappa_{y'y} = [g, yy', y'] \frac{\phi(y \cdot \mu) - \phi(\eta)}{\phi(y' \cdot \mu) - \phi(y \cdot \mu)}. \quad (131)$$

Dass $\kappa_{yy'}$ und $\kappa_{y'y}$ positiv sind folgt aus der Definition von μ und den Ungleichungen die der Zerlegung (U, M, L) und G entspricht. Diese Zahlen erfüllen die Beziehungen $\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y} = [g, yy', y']$. Deshalb können wir, mit Hilfe von Lemma 7.5 in diesem Fall die Differenz von Koeffizienten κ durch eine Differenz von Koeffizienten α . Es folgt, dass $\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y' - y) = 0$. Damit ist die erste Gleichung von (i) erfüllt.

Um zu zeigen, dass die zweite Gleichung erfüllt ist betrachten wir folgende drei Teilmengen von \mathcal{R} . \mathcal{R}_1 besteht aus den Reaktionen yy' mit $y \in M$. \mathcal{R}_2 besteht aus den Reaktionen yy' mit $y \neq M$ für die $y \cdot \mu = y' \cdot \mu$. \mathcal{R}_3 besteht aus den Reaktionen yy' mit $y \neq M$ für die $y \cdot \mu \neq y' \cdot \mu$. Diese Mengen sind disjunkt und ihre Vereinigung ist \mathcal{R} . Jede Reaktion in \mathcal{R}_2 oder \mathcal{R}_3 ist reversibel als Folge von (R3). Deshalb können wir immer die Reaktionen als vorwärts und rückwärts bezeichnen. Die Mengen der Reaktionen in \mathcal{R}_2 bzw. \mathcal{R}_3 als vorwärts bezeichnet wurden nennen wir \mathcal{F}_2 bzw. \mathcal{F}_3 . Wir können feststellen, dass

$$\begin{aligned} \sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu)(y' - y) &= \phi(\eta) \sum_{\mathcal{R}_1} \kappa_{yy'}(y' - y) \\ &+ \sum_{\mathcal{F}_2} \phi(y \cdot \mu)(\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y})(y' - y) \\ &+ \sum_{\mathcal{F}_3} (\kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu) - \kappa_{y'y} \phi(y' \cdot \mu))(y' - y) \end{aligned} \quad (132)$$

Für $yy' \in \mathcal{F}_2$ gilt

$$\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y} = \alpha_{yy'} - \alpha_{y'y} = [g, yy', y']. \quad (133)$$

Außerdem ist yy' in \mathcal{F}_2 genau dann wenn $[g, yy', y'] = 0$. Deshalb ist $\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y} = 0$ für alle $yy' \in \mathcal{F}_2$. Es ist auch der Fall, dass für $yy' \in \mathcal{F}_3$

$$\kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu) - \kappa_{y'y} \phi(y' \cdot \mu) = \phi(\eta)(\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y}). \quad (134)$$

In dem wir diese Beziehungen kombinieren bekommen wir

$$\begin{aligned} &\sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'} \phi(y \cdot \mu)(y' - y) \\ &= \phi(\eta) \left[\sum_{\mathcal{R}_1} \kappa_{yy'}(y' - y) + \sum_{\mathcal{F}_2} (\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y})(y' - y) + \sum_{\mathcal{F}_3} (\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y})(y' - y) \right] \\ &= \phi(\eta) \sum_{\mathcal{R}} \kappa_{yy'}(y' - y) = 0. \end{aligned} \quad (135)$$

Damit ist die zweite Gleichung bewiesen.

8 Elementare Flussmoden

Der Defizienz-Eins-Algorithmus liefert manchmal gute Ergebnisse für Netzwerke der Defizienz Eins aber was kann man tun, wenn man ein Netzwerk hat, deren Defizienz größer als Eins ist? Eine Möglichkeit ist die Methode der elementaren Flussmoden, die aus einem gegebenen Netzwerk kleinere Netzwerke produziert, die Defizienz Eins haben. Vorausgesetzt, dass diese Netzwerke die Bedingung $t = l$ erfüllen sind sie immer regulär und man kann den Defizienz-Eins-Algorithmus darauf anwenden. Wenn die kleineren Netzwerke Multistationarität zulassen dann kann man unter Umständen schließen, dass das Ausgangsnetzwerk es auch tut. Die umgekehrte Aussage ist allerdings nicht immer wahr. Die Beschreibung dieser allgemeinen Theorie die folgt basiert auf [2].

Die Bedingung für eine stationäre Lösung kann in der Form $Nv(c) = 0$ geschrieben werden. Der Vektor $v(c)$ der Reaktionsraten ist positiv. Der Durchschnitt des Kerns von N mit dem nichtnegativen Orthanten ist ein Kegel. Für eine positive stationäre Lösung c liegt $v(c)$ im inneren von diesem Kegel. Man kann die Punkte eines solchen Kegels als die Linearkombinationen mit nichtnegativen Koeffizienten endlich vieler Vektoren darstellen die im Rand des positiven Orthanten liegen ([20], Theorem 19.1). Die Punkte des Kegels kann man als Flussverteilungen interpretieren. Im Fall des Kegels, den wir hier betrachten nennt man diese Vektoren elementare Flussmoden. Man kann zeigen, dass die elementaren Flussmoden genau die Vektoren im Kegel sind, die eine maximale Anzahl von verschwindenden Komponenten besitzen. Es geht also um die Vektoren E_i , die zwei Bedingungen erfüllen.

- (i) $NE_i = 0$ und E_i ist nichtnegativ
- (ii) wenn es einen anderen Vektor E_j gibt, der (i) erfüllt und dessen Träger in dem von E_i enthalten ist, dann ist entweder $E_j = 0$ oder $E_j = \alpha E_i$

Wir nennen die E_i auch Erzeugende des Kegels.

Die Erzeugenden haben eine Interpretation bei der die Reaktionen vorkommen. Man kann die Einträge, die nicht verschwinden als aktive Reaktionen interpretieren und die anderen als Reaktionen, die nicht aktiv sind. In diesem Sinne definiert jeder Erzeugende ein Teilnetzwerk des ursprünglichen Netzwerks, das aus den aktiven Reaktionen besteht. Man kann zwischen Erzeugenden unterscheiden die im Kern von I_a liegen und solchen, die es nicht tun. Letztere heißen stöchiometrische Erzeugende.

Wenn wir von einem Netzwerk ausgehen und ein Teilnetzwerk betrachten, dann werden Größen die mit dem ursprünglichen Netzwerk zu tun haben mit einem Dach versehen, z.B. \hat{I}_a, \hat{E} (für den Erzeugenden). Beide Netzwerke haben die gleichen Komplexe und Y wird für beide verwendet. Sei \hat{r} die Anzahl von Reaktionen im ursprünglichen Netzwerk und r die Anzahl von Reaktionen im Teilnetzwerk. Sei E der Vektor, der aus \hat{E} hervorgeht, in dem man die verschwindenden Einträge weglässt. Dann ist E positiv und es gilt $YI_aE = 0$ und $I_aE \neq 0$. Seien \hat{n}, n, \hat{l} und l die Anzahl der Komplexe und Verlinkungsklassen der beiden Netzwerke.

Es stellt sich heraus, das die Teilnetzwerke, die auf diese Weise entstehen immer $\delta = 1$ erfüllen und dass sie, sofern die Bedingung $t = l$ erfüllt ist auch

regulär sind. Deshalb reicht diese eine Bedingung aus um dafür zu sorgen, dass der Defizienz-Eins-Algorithmus auf die Teilnetzwerke angewendet werden kann. Diese Aussage wird jetzt bewiesen.

Lemma 8.1 Sei I_a die Matrix die durch ein Netzwerk mit n Komplexen und l Verlinkungsklassen definiert wird. Dann ist der Rang von I_a gleich $n - l$.

Beweis Es handelt sich um eine leicht veränderte Form von Lemma 3.8.

Lemma 8.2 Sei \hat{E} ein stöchiometrischer Erzeugender eines Netzwerks. Es gelten folgende Aussagen

- (i) E ist ein Erzeugender von $\ker(YI_a) \cap \mathbb{R}_+^r$ und ist der einzige Erzeugende. Das heißt, dieser Raum wird von E aufgespannt.
- (ii) $\dim \ker(YI_a) = 1$.
- (iii) I_a hat maximalen Spaltenrang.
- (iv) I_a hat $n - l$ Spalten.
- (v) Der Rang von YI_a ist $n - l - 1$

Beweis (i) sei E_0 ein nichtverschwindender Erzeugender. Da E positiv ist ist der Träger von E_0 in dem von E enthalten. Sei \hat{E}_0 der Vektor in \mathbb{R}^r den man bekommt in dem man E_0 geeignet mit Nullen auffüllt. Dann gilt $Y\hat{I}_a\hat{E}_0 = 0$ und der Träger von \hat{E}_0 ist in dem von \hat{E} enthalten. Da \hat{E} Erzeugender ist schließen wir, dass $\hat{E}_0 = \alpha\hat{E}$ für eine positive Konstante α und deshalb, dass $E_0 = \alpha E$. Es folgt, dass E Erzeugender ist. Dieses Argument zeigt auch, dass E der einzige ist.

(ii) Sei $E_0 \neq 0$ ein Vektor im \mathbb{R}^r der nicht proportional E ist und die Gleichung $YI_aE_0 = 0$ erfüllt. Aus (i) folgt, dass E_0 negative Einträge enthält. Daraus folgt, dass E kein Erzeugender sein kann. Um diese Aussage zu beweisen betrachten wir $\tilde{E} = \alpha E + E_0$. Dann ist \tilde{E} positiv für α hinreichend groß und es folgt aus (i) dass $\tilde{E} = \beta E$ für eine Konstante β , ein Widerspruch.

(iii) Wenn der Spaltenrang von I_a nicht maximal wäre, dann gäbe es einen nichttrivialen Vektor im Kern von I_a der dann auch im Kern von YI_a liegt. Nach (ii) ist dieser Vektor proportional E , was zu einem Widerspruch führt.

(iv) Nach Lemma 8.1 hat I_a den Rang $n - l$. Aber I_a hat maximalen Spaltenrang. Deshalb hat I_a die gegebene Anzahl von Spalten.

(v) Für eine Matrix A ist $\dim \ker A$ die Differenz der Dimension des Definitionsbereichs und des Rangs von A . Deshalb ist der Rang von YI_a gleich $n - l - 1$ nach (ii).

Das Teilnetzwerk, das durch \hat{E} definiert wird enthält im Allgemeinen l Verlinkungsklassen. Sei J_i die Menge der Indizes, die zur Verlinkungsklasse i gehören. Jede Verlinkungsklasse kann als eigenständiges Netzwerk betrachtet werden mit entsprechender Matrix $I_a^{J_i}$. Diese Matrix besteht aus den Spalten von I_a , die zu J_i gehören.

Korollar 8.1 Sei n^{J_i} die Anzahl von Komplexen in J_i . Dann ist der Rang von $YI_a^{J_i}$ gleich $n^{J_i} - 1$.

Beweis Nach Lemma 8.1 ist der Rang von $I_a^{J_i}$ gleich $n^{J_i} - 1$. Wegen Lemma 8.2 hat $YI_a^{J_i}$ maximalen Spaltenrang und das Ergebnis folgt.

Korollar 8.2 Für ein Teilnetzwerk mit l Verlinkungsklassen, das durch einen stöchiometrischen Erzeugenden \hat{E} definiert wird ist die Defizienz des Teilnetzwerks Eins. Die Defizienz jeder Verlinkungsklasse ist Null.

Beweis Die erste Aussage folgt aus Teil (v) von Lemma 8.2. Die zweite folgt aus Korollar 8.1.

Wir haben jetzt gezeigt, dass die Teilnetzwerke, die durch stöchiometrische Erzeugende definiert werden Defizienz Eins haben. Jetzt soll untersucht werden inwiefern sie die Voraussetzungen des Defizienz-Eins-Algorithmus erfüllen. Die Bedingung (R1) kann so ausgedrückt werden, dass es einen positiven Vektor im Kern von YI_a gibt. Nach Lemma 8.2 gilt diese Bedingung. (R3) ist damit äquivalent, dass die terminalen starken Verlinkungsklassen keine geschlossenen Kantenfolgen enthalten. Diese Aussage folgt aus der Tatsache, dass der Rang von I_a maximal ist. Nur (R2) bleibt offen und muss bei jeder Anwendung kontrolliert werden.

Das nächste Ziel ist, Bedingungen zu bekommen die dafür sorgen, dass Multistationarität in einem der Teilnetzwerke, der gegebenenfalls mit Hilfe des Defizienz-Eins-Algorithmus erhalten werden kann, die gleiche Eigenschaft für das ursprüngliche Netzwerk impliziert. Dazu verwendet man den Satz über implizite Funktionen und muss nachweisen, dass geeignete lineare Abbildungen vollen Rang haben. Wir betrachten ein Netzwerk mit ρ Reaktionen und einen stöchiometrischen Erzeugenden E . Die Reaktionskonstanten definieren eine Funktion k auf \mathbb{R}^ρ . Sei \hat{k}_E die Einschränkung von k auf den Träger von E und $\hat{k}_C = k - k_E$ die Einschränkung auf das Komplement von E . Die Evolutionsgleichungen lauten

$$\dot{c} = Nv(\hat{k}_E, c) + Nv(\hat{k}_C, c) \quad (136)$$

wo die Abhängigkeit der Reaktionsraten von den Reaktionskonstanten explizit gemacht worden ist. Sei $r+1$ die Anzahl von Komponenten von E , die ungleich Null sind. Sei N_E die Matrix die aus den Spalten von N besteht, die den nichtverschwindenden Komponenten von E entsprechen und N_C die Matrix deren Spalten die anderen Spalten von E sind. Dann gilt

$$\dot{c} = N_E v(\hat{k}_E, c) + N_C v(\hat{k}_C, c). \quad (137)$$

Die gewöhnlichen Differentialgleichungen für das Teilnetzwerk sind $\dot{c} = N_E v(\hat{k}_E, c)$. Da E ein stöchiometrischer Erzeugender ist folgt aus Lemma 8.2, dass der Rang von N_E gleich r ist und der Kern von N_E besteht aus den Funktionen, deren Träger im Träger von E liegen. Betrachten wir eine orthonormale Basis für den links-Kern von N . Wir nennen die Matrix deren Zeilen die Vektoren dieser Basis sind W^T . Es handelt sich um eine $p \times m$ -Matrix. Betrachten wir jetzt eine orthonormale Basis für den links-Kern von N_E und nennen wir die Matrix mit diesen Zeilen W_E^T . Es handelt sich um eine $(m-r) \times m$ -Matrix. Die unteren Einträge von W_E^T stimmen mit denen von W^T überein. Die oberen nennen wir W_{add}^T . Wir betrachten außerdem eine Matrix S_E deren Spalten eine orthonormale Basis für das Bild von N_E sind. Sei $\mathcal{T} = (S_E, W_{\text{add}}, W)$, eine orthogonale Transformation. Sei $\xi = S_E^T c$, $\eta = W_{\text{add}}^T c$ und $\hat{\eta} = W^T c$. Dann ist c das Bild von dem Vektor mit Komponenten $(\xi, \eta, \hat{\eta})$ unter \mathcal{T} . In diesen Variablen sind die Evolutionsgleichungen

$$\dot{\xi} = S_E^T N_E v_E(k_E, c) + S_E^T N_C v_C(k_C, c), \quad (138)$$

$$\dot{\eta} = W_{\text{add}}^T N_C v_C(k_E, c), \quad (139)$$

$$(\dot{\eta}) = 0. \quad (140)$$

Nehmen wir an, wir haben stationäre Lösungen c_1^* und c_2^* für das Teilnetzwerk mit Reaktionskonstanten k_E^* . Das heißt $N_E v_E(k_E^*, c_{1,2}^*) = 0$. Sei $(\xi_{1,2}^*, \eta^*, \hat{\eta}^*) = \mathcal{T}^T c_{1,2}^*$. Dann gilt

$$\dot{\xi} = S_E^T N_E v_E(k_E^*, c(\xi_{1,2}^*, \eta^*, \hat{\eta}^*)) + S_E^T N_C v_C(k_C, c(\xi_{1,2}^*, \eta^*, \hat{\eta}^*)), \quad (141)$$

$$\dot{\eta} = W_{\text{add}}^T N_C v_C(k_C, c(\xi_{1,2}^*, \eta^*, \hat{\eta}^*)), \quad (142)$$

$$(\dot{\eta}) = 0. \quad (143)$$

und der erste Term in der ersten dieser drei Gleichungen verschwindet. Treffen wir eine feste Wahl von k_E^* und $\hat{\eta}^*$ und definieren wir \hat{k}_E^* dadurch, dass $\hat{k}_E^* = k_E^*$ auf dem Träger von E und $\hat{k}_E^* = 0$ außerhalb des Trägers von E . Sei $k = \hat{k}_E^* + \epsilon k_C$. Um stationäre Lösungen des vollen Systems zu bestimmen müssen wir ξ , η und \hat{k}_C finden mit

$$S_E^T N_E v_E(k_E^*, c(\xi, \eta, \hat{\eta}^*)) + S_E^T N_C v_C(k_C, c(\xi, \eta, \hat{\eta}^*)) = 0, \quad (144)$$

$$W_{\text{add}}^T N_C v_C(k_C, c(\xi, \eta, \hat{\eta}^*)) = 0. \quad (145)$$

Die Reaktionsraten $v(c)$ können in der Form $(\text{diag}\Psi(c))k$ geschrieben werden. Wir schreiben $f(k, c) = Nv(k, c)$ und $f_c(k, c)$ für die Jacobi-Matrix $D_c f(k, c)$.

Wir stellen jetzt ein Programm auf.

(1) Sei

$$S_E^T f_c(\hat{k}_E^*, c_{1,2}^*)(S_E, W_{\text{add}}) = (A_{1,2}^*, B_{1,2}^*). \quad (146)$$

Falls $A_{1,2}^*$ regulär ist, dann können wir $X_{1,2}^* = -(A_{1,2}^*)^{-1} B_{1,2}^*$ definieren. Dann gilt $A_{1,2}^* X_{1,2}^* + B_{1,2}^* = 0$.

(2) Wir berechnen eine positive Lösung von $\mathcal{G}_C^* \kappa_0 = 0$, wo \mathcal{G}_C^* die Matrix ist mit oberem Teil $W_{\text{add}}^T N_C \text{diag}(\Psi_C(c_1^*))$ und unterem Teil $W_{\text{add}}^T N_C \text{diag}(\Psi_C(c_2^*))$ und definieren \hat{k}_C^* als Null auf dem Träger von E und κ_0 außerhalb dieses Trägers.

(3) Sei $W_{\text{add}}^T f_c(\hat{k}_C^*, c_{1,2}^*)(S_E, W_{\text{add}}) = (C_{1,2}^*, D_{1,2}^*)$. Wir verlangen, dass $\mathcal{D}_{1,2}^* = D_{1,2}^* + C_{1,2}^* X_{1,2}^*$ regulär ist.

Folgendes Theorem zeigt, dass dieses Programm auf zwei positive stationäre Lösungen $\tilde{c}_{1,2}$ in der Nähe von $c_{1,2}^*$ führt mit den Reaktionskonstanten $\hat{k}_E^* + \epsilon \hat{k}_C^*$ für ϵ hinreichend klein. Dazu wählt man einen hinreichend kleinen Wert von ϵ und löst $Nv(\hat{k}_E^* + \epsilon \hat{k}_C^*, \tilde{c}_{1,2}) = 0$ für $\tilde{c}_{1,2}$ in der Nähe von $c_{1,2}^*$.

Theorem 8.1 Nehmen wir an, dass folgende Bedingungen gelten.

- (i) es existieren $c_{1,2}^* > 0$, k_E^* mit $N_E v_E(k_E^*, c_{1,2}^*) = 0$.
- (ii) es existiert $\kappa_0 > 0$ mit $\mathcal{G}_C^* \kappa_0 = 0$.
- (iii) A_1^* und A_2^* sind regulär
- (iv) \mathcal{D}_1^* und \mathcal{D}_2^* sind regulär

Dann existieren $\epsilon_0 > 0$ und $\delta_0 > 0$ so dass $0 < \epsilon < \epsilon_0$ und $|\hat{\eta} - \hat{\eta}^*| < \delta_0$ die Existenz von unterschiedlichen positiven hyperbolischen stationären Lösungen

$$c_{1,2}(\hat{\eta}, \epsilon) = \begin{bmatrix} S_E & W_{\text{add}} & W \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Xi_{1,2}(\hat{\eta}, \epsilon) \\ H_{1,2}(\hat{\eta}, \epsilon) \\ \hat{\eta} \end{bmatrix} \quad (147)$$

implizieren mit $W^T c_1(\hat{\eta}, \epsilon) = W^T c_2(\hat{\eta}, \epsilon)$ für die positiven Reaktionskonstanten $k(\epsilon) = \hat{k}_E^* + \epsilon \hat{k}_C^*$.

Beweis Anwendung der orthogonalen Transformation $\xi = S_E^T c$, $\eta = W_{\text{add}}^T c$, $\hat{\eta} = W^T c$ liefert

$$\dot{\xi} = S_E^T N v(\hat{k}_E^*, c) + S_E^T N v(\epsilon \hat{k}_C^*, c) \quad (148)$$

$$\dot{\eta} = W_{\text{add}} N v(\hat{k}_E^* + \epsilon \hat{k}_C^*) \quad (149)$$

$$(\dot{\hat{\eta}}) = 0. \quad (150)$$

Für feste Werte von c_j^* und k_E^* und A_j^* regulär hat die Gleichung $\dot{\xi} = 0$ eine lokal eindeutige Lösung $\xi_j = \Xi_j(\eta, \hat{\eta}, \epsilon \hat{k}_C^*)$ in der Nähe von $(\eta^*, \hat{\eta}^*, 0)$ mit $A_j^* X_j^* + B_j^* = 0$, wo $X_j^* = \frac{\partial}{\partial \eta} \Xi_j(\eta, \hat{\eta}, 0)$ auf Grund des Satzes über implizite Funktionen. Um stationäre Lösungen mit gemeinsamen $\hat{\eta}$ -Komponenten zu erhalten müssen wir die Gleichungen

$$W_{\text{add}}^T N v(\hat{k}_C^*, S_E \Xi_1(\eta, \hat{\eta}, \epsilon \hat{k}_C^*) + W_{\text{add}} \eta + W \hat{\eta}) \quad (151)$$

$$W_{\text{add}}^T N v(\hat{k}_C^*, S_E \Xi_2(\hat{\eta}, \hat{\eta}, \epsilon \hat{k}_C^*) + W_{\text{add}} \hat{\eta} + W \hat{\eta}) \quad (152)$$

lösen für $\eta = H_1(\hat{\eta}, \epsilon)$ und $\hat{\eta} = H_2(\hat{\eta}, \epsilon)$ in der Nähe von $(\eta^*, \hat{\eta}^*, \hat{\eta}^*, 0)$. Auf Grund der Annahme (iv) zeigt der Satz über implizite Funktionen, dass solche Funktionen H_1 und H_2 existieren. Es existieren also lokal stationäre Lösungen

$$\xi_1 = \Xi_1(H_1(\hat{\eta}, \epsilon), \hat{\eta}, \epsilon), \quad \eta = H_1(\hat{\eta}, \epsilon), \quad \hat{\eta}, \quad (153)$$

$$\xi_2 = \Xi_2(H_2(\hat{\eta}, \epsilon), \hat{\eta}, \epsilon), \quad \eta = H_2(\hat{\eta}, \epsilon), \quad \hat{\eta} \quad (154)$$

für $\epsilon > 0$ hinreichend klein. Die entsprechenden stationären Lösungen $c_{1,2}^*$ bekommt man als $c_{1,2}^*(\hat{\eta}, \epsilon)$ aus dem Theorem.

Betrachten wir das Beispiel der erweiterten Michaelis-Menten-Beschreibung einer einzelnen Reaktion. Wir haben

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 \\ -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad I_a = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (155)$$

Es gilt $\dim \ker N = \dim \ker I_a = 1$ und der Kern wird durch den Vektor mit Komponenten $(1, 1, 0)$ aufgespannt. Dieser Vektor ist eine elementare Flussmode (die einzige) und ist kein stöchiometrischer Erzeugender. Für den einfachen vergeblichen Zyklus bekommen wir

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 \end{bmatrix}, \quad I_a = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (156)$$

Der Kern von N hat die Dimension drei und wird von den Vektoren mit folgenden Komponenten aufgespannt: $(1, 1, 0, 0, 0, 0)$, $(1, 0, 1, 1, 0, 1)$ und $(0, 0, 0, 1, 1, 0)$. Der erste und der dritte liegen im Kern von I_a aber der zweite ist ein stöchiometrischer Erzeugender. Das dadurch definierte Teilnetzwerk bekommt man, in dem man die Reaktionen abschaltet in denen die Substrat-Enzym-Komplexe sich in ihre ursprüngliche Bestandteile auflösen. Nach der allgemeinen Theorie hat dieses Teilnetzwerk die Defizienz 1. Es ist klar, dass es die Bedingung $t = l$ erfüllt. Man kann also den Defizienz-Eins-Algorithmus darauf anwenden.

Wir betrachten jetzt den zweifachen vergeblichen Zyklus aus dieser Sicht. In diesem Fall gilt

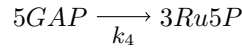
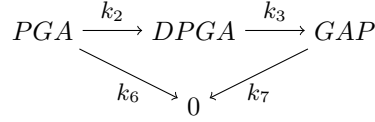
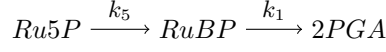
$$N = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ -1 & 1 & 1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 1 & -1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 \end{bmatrix}. \quad (157)$$

und

$$I_a = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (158)$$

Der Kern von I_a ist die direkte Summe der Kerne der zwei 5×6 -Blöcke. Der Kern des ersten Blocks wird von den Vektoren $(1, 1, 0, 0, 0, 0)$ und $(0, 0, 0, 1, 1, 0)$ aufgespannt. Die Dimension des Kerns von I_a ist vier. Die Dimension des Kerns von N ist sechs und zwei weitere elementare Flussmoden sind $(1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1)$ und $(0, 0, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 0)$. Die Entsprechenden Teilnetzwerke sind die zwei einfachen vergeblichen Zyklen, die im zweifachen vergeblichen Zyklus enthalten sind. Bei diesen beiden gibt es keine Multistationarität, so dass die allgemeine Methode in diesem Fall keine nützlichen Informationen liefert.

Jetzt werden Modelle für ein anderes biologisches System betrachtet. Es geht um den Calvin-Zyklus der Photosynthese. Im einfachsten Modell sind die Stoffe Ru5P (Ribulose-5-Phosphat), RuBP (Ribulose Bisphosphat), PGA (Phosphoglycerat), DPGA (Diphosphoglycerat) und GAP (Glyceraldehyd-Phosphat). Im



einfachsten Fall benutzt man ein Reaktionsnetzwerk für diese Stoffe und nimmt an, dass Massenwirkung gilt.

Wir haben

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 2 & -1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -5 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 3 & -1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad I_a = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (159)$$

Einige Parameter des Systems sind $m = 5$, $n = 9$, $l = 3$, $s = 5$, $\delta = 1$, $r = 7$. Der Kern von I_a wird durch den Vektor $(0, 1, 1, 0, 0, -1, 1)$ aufgespannt und enthält also keine positiven Vektoren. Der Kern von N wird durch die Vektoren $(3, 6, 6, 1, 3, 0, 1)$ und $(3, 5, 5, 1, 3, 1, 0)$ aufgespannt. In den entsprechenden Netzwerken wird eine der Senken abgeschaltet. Mit dem Defizienz-Eins-Algorithmus kann man zeigen, dass dieses System keine Bistationarität zulässt. In der Tat kann man die Gleichungen für stationäre Lösungen in diesem Fall explizit lösen. Abhängig von den Reaktionskonstanten gibt es keine oder genau eine stationäre Lösung. Das erste Teilnetzwerk hat immer genau eine positive stationäre Lösung während das zweite keine besitzt. Es ist interessant, dass während das Ausgangsnetzwerk die Bedingung $t = l$ erfüllt das zweite Teilnetzwerk es nicht tut.

In einem komplizierteren Modell benutzt man eine erweiterte Michaelis-Menten-Beschreibung für alle Reaktionen im einfachen Netzwerk. Dieses Modell nennen wir MM-MA-Modell. Die elementaren Flussmoden für dieses größere Netzwerk wurden in [14] berechnet. Es gibt zwei davon, die denen für das einfache System, die wir angegeben haben analog sind. Mit Hilfe dieser Rechnung konnte gezeigt werden, dass das MM-MA-System Bistationarität zulässt.

9 Der fortgeschrittene Defizienz-Algorithmus

Eine andere Möglichkeit, Netzwerke mit $\delta > 1$ zu analysieren ist der fortgeschrittene Defizienz-Algorithmus, eine Verallgemeinerung von dem Defizienz-Eins-Algorithmus. Es wird ein System von Ungleichungen produziert, die zu überprüfen sind. Im Gegensatz zur Situation im Defizienz-Eins-Algorithmus kann es passieren, dass die Ungleichungen nichtlinear sind. Es passiert trotzdem oft, dass die linear sind und selbst wenn nicht können oft nützliche Informationen aus den Ungleichungen erhalten werden, die linear sind. Es gibt Größen μ wie im Defizienz-Eins-Algorithmus und die Ungleichungen sind linear in diesen Größen. Es gibt aber im Allgemeinen zusätzliche Größen M die in den Ungleichungen nichtlinear auftreten können. Der fortgeschrittene Defizienz-Algorithmus liefert Systeme von Ungleichungen, die als Test für die Möglichkeit der Multistationarität in einem Netzwerk dienen. Wenn eines der Systeme eine Lösung hat dann gibt es Multistationarität. Ein solches System mit einer Lösung heißt Signatur des Netzwerks. Wenn kein System eine Lösung hat dann gibt es keine Multistationarität.

Schritt 1. Im fortgeschrittenen Defizienz-Algorithmus wählt man eine Orientierung \mathcal{O} des Netzwerks. Man wählt eine Teilmenge von \mathcal{R} mit der Eigenschaft, dass für jede reversible Reaktion genau eine der beiden Richtungen eine Reaktion aus der Teilmenge ist. Jede irreversible Reaktion ist in der Teilmenge. Diese Wahl beeinflusst das Ergebnis des Algorithmus nicht.

Schritt 2. Im nächsten Schritt definiert man die Kolinearitätsklassen. Sei p die Anzahl von Elementen in \mathcal{O} . Wir definieren eine lineare Abbildung $L_{\mathcal{O}}$ von \mathbb{R}^p nach \mathbb{R}^m durch

$$L_{\mathcal{O}}\alpha = \sum_{yy' \in \mathcal{O}} \alpha_{yy'}(y' - y). \quad (160)$$

Wir betrachten jetzt den Kern dieser Abbildung. Sei $\{v^1, \dots, v^d\}$ eine Basis für diesen Kern. Die Dimension des Kerns ist $d = p - s$ und ist immer mindestens so groß wie die Defizienz. Diese Größen sind genau dann gleich wenn jede Reaktion im Netzwerk eine Brücke ist. Für jede Reaktion $yy' \in \mathcal{O}$ definieren wir einen Vektor $w_{yy'}$ durch

$$w_{yy'} = \sum_{j=1}^d v_{yy'}(j)\omega_j \quad (161)$$

Wenn eine Reaktion yy' nicht in \mathcal{O} ist, dann ist $y'y \in \mathcal{O}$ und wir definieren $w_{yy'} = w_{y'y}$.

Mit diesen Vektoren definieren wir die Kolinearitätsklassen des Netzwerks. Zwei Reaktionen yy' und pp' sind in der gleichen Kolinearitätsklasse wenn es eine Konstant $c \neq 0$ gibt mit $w_{yy'} = cw_{pp'}$. Eine reversible Reaktion und ihre Gegenreaktion sind in der gleichen Klasse. Es gibt eine besondere Kolinearitätsklasse, die Kolinearitätsklasse Null, bei der die w -Vektoren Null sind. Eine Kolinearitätsklasse heißt reversibel wenn jede Reaktion in der Klasse reversibel ist. Wenn irgendeine Reaktion in der Klasse reversibel ist dann heißt die Klasse irreversibel. Schon an dieser Stelle kann man eine notwendige Bedin-

gung für die Multistationarität aufstellen. Wenn die Kolinearitätsklasse Null irreversibel ist dann gibt es keine Multistationarität. Es ist sogar so, dass ein solches Netzwerk keine positiven stationären Zustände zulässt. In diesem Fall kann man den Algorithmus an dieser Stelle abbrechen. Es stellt sich heraus, dass die Kolinearitätsklassen weder von der Wahl von \mathcal{O} noch von der Wahl einer Basis des Kerns abhängen.

Schritt 3. Als nächster Schritt definieren wir die Koverlinkungsmengen. Das Netzwerk wird in Teilmengen zerlegt die zu den verschiedenen Kolinearitätsklassen gehören. Eine Verlinkungsklasse eines solchen Teilnetzwerks heißt Koverlinkungsmenge des Netzwerks. Auf eine ähnliche Weise kann man starke Koverlinkungsmengen und terminale starke Koverlinkungsmengen definieren.

Schritt 4. Zu jeder Kolinearitätsklasse definieren wir einen Vertreter der Klasse wie folgt. Wenn eine Klasse eine irreversible Reaktion yy' enthält dann kann dieser Vertreter jede positive Konstante mal $w_{yy'}$ sein. Wenn ein Reaktionsnetzwerk zwei irreversible Reaktionen yy' und pp' in der gleichen Klasse enthält mit $w_{yy'} = cw_{pp'}$ für eine negative Konstante c dann gibt es keine Multistationarität. Es gibt nicht einmal eine stationäre Lösung. Auch in diesem Fall kann der Algorithmus abgebrochen werden. Wenn eine Klasse reversibel ist dann kann der Vertreter eine positive Konstante mal $w_{yy'}$ ein für irgendeine Reaktion yy' in der Klasse. Für die Kolinearitätsklasse Null ist der Vertreter immer Null.

Schritt 5. Orientierung neu ausrichten. Es ist günstig, wenn der w -Vektor eine positive Konstante mal den Vertreter der Kolinearitätsklasse ist. Wenn man diese Situation erreichen will gibt es bei den irreversiblen Reaktionen nichts zu tun. Bei den reversiblen Reaktionen ersetzt man yy' mit $y'y$ in jedem Fall in dem das Vorzeichen ursprünglich falsch war.

Schritt 6. Koplanare Mengen und zusammenhängende Klassen finden. Hier brauchen wir zwei Definitionen. Eine koplanare Menge ist \mathcal{J} ist eine Menge von Kolinearitätsklassen, die nicht Null sind mit folgenden Eigenschaften.

- (i) Die Menge \mathcal{J} enthält mindestens drei Kolinearitätsklassen
- (ii) Die Vertreter der Klassen in \mathcal{J} liegen im gleichen zweidimensionalen Teilraum. Mit anderen Worten, jeder Vertreter einer Klasse in \mathcal{J} can als Linearkombination von jedem Paar bestehend aus zwei anderen Vertretern.
- (iii) jede Klasse deren Vertreter in der Ebene aus (ii) liegt ist in \mathcal{J} .

Die koplanaren Mengen bilden keine Zerlegung der Klassen. Diese Mengen können sich überschneiden. Es ist auch möglich, dass eine Klasse zu keiner solchen Menge gehört. Es kann sogar sein, dass ein Netzwerk überhaupt keine solchen Mengen besitzt.

Es gibt eine Äquivalenzrelation auf der Menge der Kolinearitätsklassen die nicht Null sind. Zwei Klassen \mathcal{P}_i und \mathcal{P}_j heißen direkt verbunden wenn sie einer gemeinsamen koplanaren Menge gehören. Zwei Klassen heißen verbunden wenn eine der drei folgenden Eigenschaften gilt

- (i) die zwei Klassen sind gleich
- (ii) die zwei Klassen sind direkt verbunden
- (iii) es gibt eine Kette von direkten Verbindungen von \mathcal{P}_i nach \mathcal{P}_j .

Die entsprechenden Äquivalenzklassen heißen Verbindungsklassen. Wenn

ein Netzwerk mehr als zwei Kolinearitätsklassen besitzt die nicht Null sind und die Dimension des Kerns von $L_{\mathcal{O}}$ zwei ist dann hat es nur eine koplanare Menge, die alle Kolinearitätsklassen enthält die nicht Null sind. Wir definieren jetzt den Verbindungsgraphen. Die Knoten sind die Kolinearitätsklassen die nicht Null sind und die koplanaren Mengen. Die Kanten verbinden Kolinearitätsklassen mit koplanaren Mengen nach der folgenden Regel. Es gibt eine Kante zwischen einer Kolinearitätsklasse und einer koplanaren Menge wenn die Klasse der koplanaren Menge gehört. Die Verbindungsklassen sind die Zusammenhangskomponenten von diesem Graphen.

Schritt 7. Bestimmung der Linearität. Ein System von Ungleichungen, die zur Untersuchung der Stabilität verwendet wird und die eine Lösung besitzt heißt Signatur. Jetzt werden zwei Bedingungen genannt die zusammen dafür ausreichend sind, dass jede Lösung eines Systems von linearen Gleichungen die in diesem Schritt aufgestellt werden eine Signatur definiert. Die Bedingungen sind

Linearitätsbedingung der Unabhängigkeit. Die Summe der Anzahl der koplanaren Menge und der Anzahl der Verbindungsklassen ist d , die Dimension des Kerns von $L_{\mathcal{O}}$.

Linearitätsbedingung der Tripel. Keine koplanare Menge enthält mehr als drei Kolinearitätsklassen.

Wenn eine dieser Bedingungen nicht erfüllt ist dann gibt es Möglichkeiten, die Situation zu verbessern.

Schritte 1.-7. sind die vorbereitenden Schritte im fortgeschrittenen Defizienz-Algorithmus. Die nächsten Schritte sind der Kern der Methode. In den Schritten 8. und 9. bekommen die Kolinearitätsklassen Vorzeichen zugewiesen und es wird eine Zerlegung der Komplexe definiert. Nach Ellison nennen wir die Teilmengen in dieser Verteilung Schubladen. Für jede Wahl werden in den Schritten 10. bis 14. Systeme von Ungleichungen produziert.

Schritt 8. Vorzeichen für die Kolinearitätsklassen wählen. Jede Klasse bekommt ein Vorzeichen nach den folgenden Regeln.

- (i) die Klasse Null hat das Vorzeichen Null
- (ii) eine irreversible Klasse hat ein positives Vorzeichen
- (iii) eine reversible Klasse die nicht Null ist darf jedes Vorzeichen haben, dass mit den nachfolgenden Bedingungen (iv)-(vi) verträglich ist
- (iv) wenn mehr als eine Kolinearitätsklasse in einer koplanaren Menge das Vorzeichen Null hat, hat jede Klasse in dieser Menge das Vorzeichen Null
- (v) wenn es drei Kolinearitätsklassen \mathcal{P}_i , \mathcal{P}_j und \mathcal{P}_k in der gleichen koplanaren Menge gibt deren Vorzeichen alle ungleich Null sind dann gibt es keine drei Zahlen c_i , c_j und c_k mit den Vorzeichen der entsprechenden Klassen, die die Beziehung $c_i w^i + c_j w^j + c_k w^k = 0$ erfüllen.
- (vi) wenn es drei Kolinearitätsklasse \mathcal{P}_i , \mathcal{P}_j und \mathcal{P}_k in der gleichen koplanaren Menge gibt so dass \mathcal{P}_i das Vorzeichen Null hat und \mathcal{P}_j und \mathcal{P}_k Vorzeichen ungleich Null haben, dann gibt es keine drei Zahlen c_i , c_j und c_k so dass c_j und c_k das gleich Vorzeichen haben die die Beziehung $c_i w^i + c_j w^j + c_k w^k = 0$ erfüllt.

Wenn es keine Wahl der Vorzeichen gibt so dass diese Bedingungen erfüllt

sind dann gibt es keine Multistationarität. Es gibt nicht einmal positive stationäre Lösungen. In diesem Fall kann man den Algorithmus abbrechen.
 Schritt 9. Schubladen für die Komplexe wählen. Es gibt zwei Unterschiede zum Defizienz-Eins-Algorithmus. Erstens werden nicht die Komplexe sondern die Reaktionen in Schubladen verteilt. Zweitens gibt es obere, mittlere und untere Schubladen für jede Kolinearitätsklasse deren Vorzeichen nicht Null ist.

Wir betrachten also eine feste Kolinearitätsklasse mit Vorzeichen ungleich Null. Wir bezeichnen die obere, mittlere und untere Schubladen als U , M und L . Die Bedingungen sind

(i) eine Reaktion deren linke Seite in einer nicht-terminalen starken Koverlinkungsmenge liegt ist in M

(ii) eine irreversible Reaktion ist in M

(iii) eine reversible Reaktion deren linke Seite in einer terminalen starken Koverlinkungsmenge liegt darf in U , M oder L sein, vorausgesetzt dass Reaktionen in der gleichen Kolinearitätsklasse deren linke Seiten in der gleichen starken Koverlinkungsmenge liegen in der gleichen Schublade sind.

Schritt 10. Ungleichungen die durch die Wahl der Schubladen definiert werden. Wenn die Reaktion yy' in der mittleren Schublade der Kolinearitätsklasse \mathcal{P}_i liegt dann gilt $\mu \cdot y = M_i$. Wenn yy' in der oberen Schublade der Klasse \mathcal{P}_i ist gilt $\mu \cdot y > M_i$. Wenn yy' in der unteren Schublade der Klasse \mathcal{P}_i ist gilt $\mu \cdot y < M_i$.

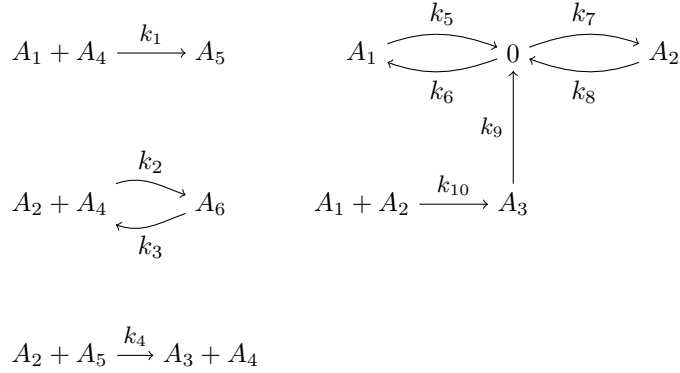
Schritt 11. Weitere Ungleichungen für die oberen und unteren Schubladen. Wenn eine Reaktion yy' in \mathcal{O} in der oberen Schublade einer Klasse mit positivem Vorzeichen oder in der unteren Schublade einer Klasse mit negativem Vorzeichen liegt dann gilt $\mu \cdot y' > \mu \cdot y$. Wenn eine Reaktion yy' in \mathcal{O} in der unteren Schublade einer Klasse mit positivem Vorzeichen oder in der oberen Schublade einer Klasse mit negativem Vorzeichen liegt dann gilt $\mu \cdot y' < \mu \cdot y$.

Schritt 12. Ungleichungen für Klassen mit Vorzeichen Null. Für jede Reaktion yy' in \mathcal{O} die einer Klasse mit Vorzeichen Null gehört gilt $\mu \cdot y = \mu \cdot y'$.

Schritt 13. Ungleichungen für die Größen M_i . Wenn alle Klassen in einer koplanaren Menge das Vorzeichen Null haben, dann entstehen keine weiteren Ungleichungen. Wenn \mathcal{P}_i , \mathcal{P}_j und \mathcal{P}_k in der gleichen koplanaren Menge sind und \mathcal{P}_i das Vorzeichen Null hat während \mathcal{P}_j und \mathcal{P}_k Vorzeichen ungleich Null haben dann gilt $M_j = M_k$. Wenn alle Klassen in einer koplanaren Menge Vorzeichen ungleich Null haben dann gibt es eine Wahl. Wenn es Konstanten c_i gibt mit den gleichen Vorzeichen wie ihre Klasse so dass $c_k w^k = c_i w^i + c_j w^j$ dann muss eine der folgenden drei Bedingungen gelten. $M_i > M_j > M_k$, $M_i = M_j = M_k$ oder $M_i < M_j < M_k$.

Schritt 14. Gibt es Lösungen des Systems von Ungleichungen? Die Ungleichungen die bisher aufgelistet wurden sind das vollständige System von linearen Ungleichungen für das Netzwerk. Wenn das System von Ungleichungen eine Lösung hat dann heißt diese eine Präsignatur für das Netzwerk. Wenn man weiss, dass lineare Ungleichungen ausreichen, dann ist jede Präsignatur auch eine Signatur.

Bei der Suche nach Präsignaturen müssen alle Wahlmöglichkeiten ausprobiert werden. Wenn es keine Präsignaturen gibt, dann ist Multistationarität nicht



möglich.

Die Analyse der nichtlinearen Bedingungen wird hier nicht weiter betrachtet. Stattdessen werden jetzt die bisherigen Konstruktionen mit Hilfe eines Beispiels illustriert. Dieses Beispiel kommt nicht von einer bestimmten Anwendung sondern wurde gewählt, um ein besseres Verständnis der Theorie zu ermöglichen. Das Netzwerk enthält sechs Stoffe $A_1 - A_6$.

Jetzt wird der Algorithmus für dieses Netzwerk durchgeführt. Die Teilmenge \mathcal{O} kann gewählt werden als die Reaktionen $A_1 \rightarrow 0$, $0 \rightarrow A_2$, $A_3 \rightarrow 0$, $A_1 + A_2 \rightarrow A_3$, $A_1 + A_4 \rightarrow A_5$, $A_2 + A_4 \rightarrow A_6$ und $A_2 + A_5 \rightarrow A_3 + A_4$. Es sind also sieben Reaktionen in \mathcal{O} . In diesem Netzwerk gibt es sechs Stoffe. $L_{\mathcal{O}}$ ist also in diesem Fall eine Abbildung von \mathbb{R}^7 nach \mathbb{R}^6 . Die entsprechende Matrix besteht aus ausgesuchten Spalten der stöchiometrischen Matrix. Der Rang dieser Matrix ist 5 und deshalb hat der Kern die Dimension 2. Eine Basis des Kerns besteht aus den Vektoren $[-1, 1, 1, 1, 0, 0, 0]^T$ und $[-1, 1, 1, 0, 1, 0, 1]^T$. Die w -Vektoren sind die Zeilen der Matrix, die diese Vektoren als Spalten hat. Wir bekommen die Vektoren $[-1, -1]$, $[1, 1]$, $[1, 0]$, $[0, 1]$ und $[0, 0]$. Es gibt in diesem Fall vier Kolinearitätsklassen.

$$\begin{aligned}
\mathcal{P}_0 &= \{A_2 + A_4 \rightarrow A_6, A_6 \rightarrow A_2 + A_4\}, \\
\mathcal{P}_1 &= \{A_1 \rightarrow 0, 0 \rightarrow A_1, A_2 \rightarrow 0, 0 \rightarrow A_2, A_3 \rightarrow 0\}, \\
\mathcal{P}_2 &= \{A_1 + A_2 \rightarrow A_3\}, \\
\mathcal{P}_3 &= \{A_1 + A_4 \rightarrow A_5, A_2 + A_5 \rightarrow A_3 + A_4\}. \tag{162}
\end{aligned}$$

\mathcal{P}_0 ist die Kolinearitätsklasse Null. Nur \mathcal{P}_0 ist reversibel. Diese Klassen definieren vier Teilnetzwerke. Es gibt fünf Koverlinkungsmengen und neun starke Koverlinkungsmengen. Die starke Koverlinkungsmenge $\{A_3\}$ ist in zwei verschiedenen Kolinearitätsklassen. Sie ist nicht terminal bezüglich \mathcal{P}_1 und terminal bezüglich \mathcal{P}_2 . Wir wählen $w^0 = [0, 0]^T$, $w^1 = [1, 1]^T$, $w^2 = [1, 0]^T$ and $w^3 = [0, 1]^T$ als Vertreter der Klassen. Im fünften Schritt müssen wir nur eine Reaktion umdrehen. $A_1 \rightarrow 0$ wird durch $0 \rightarrow A_1$ ersetzt. Im Beispiel gibt es nur eine koplanare Menge $\{\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2, \mathcal{P}_3\}$. Bis einschliesslich Schritt 7 ist der Rest der Diskussion für dieses Beispiel trivial. In Schritt 8 gibt es für dieses Netzwerk

nur eine mögliche Wahl der Vorzeichen. \mathcal{P}_0 bekommt das Vorzeichen Null und die anderen Klassen, da sie alle irreversibel sind bekommen ein positives Vorzeichen. Alle Bedingungen sind erfüllt. Insbesondere ist es klar, dass (v) gilt. Wir müssen Schubladen wählen für drei verschiedene Klassen.

Die linken Seiten der Reaktionen $A_3 \rightarrow 0$, $A_1 + A_2 \rightarrow A_3$, $A_1 + A_4 \rightarrow A_5$ und $A_2 + A_5 \rightarrow A_3 + A_4$ liegen in nicht-terminalen Koverlinkungsmengen, so dass sie in den mittleren Schubladen ihrer Koverlinkungsklassen sein müssen. Die zweite Bedingung impliziert, dass die gleichen Reaktionen in den mittleren Schubladen sein müssen. Die Reaktionen $A_1 \rightarrow 0$, $0 \rightarrow A_1$, $A_2 \rightarrow 0$ und $0 \rightarrow A_2$ sind in der Klasse \mathcal{P}_1 und ihre linken Seiten sind in der gleichen terminalen Koverlinkungsmenge (bez. \mathcal{P}_1) und sie müssen dort alle in der gleichen Schublade sein. Nehmen wir an, sie sind alle in der oberen Schublade. Dann bekommen wir die Verteilung

$$\begin{aligned} U_1 &= \{A_1 \rightarrow 0, 0 \rightarrow A_1, A_2 \rightarrow 0, 0 \rightarrow A_2\}, M_1 = \{A_3 \rightarrow 0\}, L_1 = \emptyset \\ U_2 &= \emptyset, M_2 = \{A_1 + A_2 \rightarrow A_3\}, L_2 = \emptyset \\ U_3 &= \emptyset, M_2 = \{A_1 + A_4 \rightarrow A_5, A_2 + A_5 \rightarrow A_3 + A_4\}, L_3 = \emptyset \end{aligned} \quad (163)$$

Schritt 10 liefert folgende Ungleichungen. $\mu_1 > M_1$, $\mu_2 > M_1$, $0 > M_1$, $\mu_3 = M_1$, $\mu_1 + \mu_2 = M_2$, $\mu_1 + \mu_4 = M_3$ und $\mu_2 + \mu_5 = M_3$. In Schritt 11 kommen die Ungleichungen $\mu_1 > 0$ und $\mu_2 > 0$ hinzu. In Schritt 12 bekommen wir $\mu_2 + \mu_4 = \mu_6$. Da die Beziehung $w^1 = w^2 + w^3$ besteht, entsteht in Schritt 13 eine der Ungleichungen $M_2 > M_1 > M_3$, $M_2 = M_1 = M_3$ oder $M_2 < M_1 < M_3$. Hier konzentrieren wir uns auf die dritte dieser Möglichkeiten. In diesem Fall gibt es keine Lösung mit $\mu \neq 0$, die Vorzeichen hat, die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind. Dieses System ist also keine Signatur. (Für dieses Netzwerk ist es so, dass μ genau dann Vorzeichen hat, die mit dem stöchiometrischen Teilraum verträglich sind wenn entweder die Menge $\{\mu_4, \mu_5, \mu_6\}$ eine positive und eine negative Zahl enthält oder alle drei Zahlen Null sind.)

Es bleiben noch zwei Möglichkeiten in Schritt 12, die untersucht werden müssen. Für die Wahl $M_2 = M_1 = M_3$ gibt es wieder keine Lösung. Im Fall $M_2 > M_1 > M_3$ gibt es Lösungen, z. B. $\mu = [1, 4, -1, -3, -6, 1]$, $M_1 = -1$, $M_2 = 5$ und $M_3 = -2$. Wir bekommen eine Signatur. In Schritt 9 wurde eine Wahl getroffen. Es gibt eine andere Alternative. Mit der neuen Wahl bekommt man wieder drei Systeme von Ungleichungen. Es stellt sich heraus, dass keines dieser drei Systeme zulässige Lösungen besitzt.

Wir beweisen einige Aussagen, die mit den linearen Ungleichungen zu tun haben.

Theorem 9.1 Wir betrachten eine Kolinearitätsklasse \mathcal{P}_i und Schubladen für die Reaktionen in \mathcal{P}_i mit den Eigenschaften, dass beide Reaktionen eines reversiblen Paares in der gleichen Schublade sind und alle irreversiblen Reaktionen in der mittleren Schublade. Wenn ein Vektor μ und eine Zahl M_i existieren so dass die Ungleichungen aus Schritt 10 erfüllt sind dann müssen alle Reaktionen in \mathcal{P}_i deren linke Seiten in der gleichen starken Koverlinkungsklasse liegen in der gleichen Schublade sein.

Beweis Es ist gegeben, dass wenn yy' eine reversible Reaktion ist yy' und $y'y$ in der gleichen Schublade sind. Wenn zwei Reaktionen in \mathcal{P}_i die gleiche linke Seite y haben müssen sie in der gleichen Schublade sein weil wenn sie in unterschiedlichen Schubladen wären würde das System zwei der Ungleichungen $y \cdot \mu > M_i$, $y \cdot \mu = M_i$ und $y \cdot \mu < M_i$ erfüllen, ein Widerspruch.

Nehmen wir an, dass alle Reaktionen in \mathcal{P}_i deren linke Seiten in einer gegebenen starken Koverlinkungsmenge sind reversibel sind. Seien yy' und pp' zwei solche Reaktionen deren linke Seiten in der gegebenen Menge liegen. Es muss eine Kantenfolge y, y_1, \dots, y_t, p in der Kolinearitätsklasse geben. Alle diese Reaktionen sind reversibel. Da yy_1 reversibel ist, müssen yy_1 und y_1y in der gleichen Schublade sein. Gleichzeitig müssen y_1y und y_1y_2 in der gleichen Schublade sein. Deshalb sind yy_1 und y_1y_2 in der gleichen Schublade. Diese Argumentation können wir fortsetzen um zu sehen, dass yy_1 und py_t in der gleichen Schublade sind. yy' ist in der gleichen Schublade wie yy_1 und pp' in der gleichen Schublade wie py_t . Deshalb sind yy' und pp' in der gleichen Schublade. Damit ist ein Fall des Theorems bewiesen.

Nehmen wir stattdessen an, dass es einen Komplex p in einer gegebenen starken Koverlinkungsmenge gibt mit der Eigenschaft, dass pp' eine irreversible Reaktion in \mathcal{P}_i ist. Da pp' irreversibel ist muss sie in der mittleren Schublade sein. Sei yy' eine andere Reaktion in der Kolinearitätsklasse deren linke Seite in der gegebenen Koverlinkungsmenge liegt. Wenn yy' irreversibel ist muss sie in der mittleren Schublade sein. Nehmen wir an, dass yy' reversibel ist. Da y und p in der gleichen starken Koverlinkungsmenge sind gibt es eine Kantenfolge (y, y_1, \dots, y_t, p) aus Reaktionen in \mathcal{P}_i . yy' und yy_1 sind in der gleichen Schublade. Wenn yy_1 irreversibel ist muss sie in der mittleren Schublade sein und deshalb ist yy' in der mittleren Schublade. Sonst müsste yy_1 in der gleichen Schublade sein wie y_1y . Es ist auch so, dass y_1y in der gleichen Schublade ist wie y_1y_2 . Wenn wir diese Logik fortsetzen sehen wir, dass entweder yy' in der mittleren Schublade ist oder dass yy' in der gleichen Schublade ist wie pp' . Aber pp' ist in der mittleren Schublade. Deshalb ist yy' auf jeden Fall in der mittleren Schublade. Damit ist der Beweis vollbracht.

Wenn wir nach Bistabilität suchen, ist eine erste nützliche Beobachtung, dass Lemma 7.7. auch in diesem Fall gilt. Es geht also darum zu fragen ob bestimmte Gleichungen für Größen μ und $\kappa_{yy'}$ eine Lösung haben. Wir definieren jetzt $g_{yy'}$ als $\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y}$ für yy' reversibel und $\kappa_{yy'}$ für yy' irreversibel und $h_{yy'}$ als $e^{y \cdot \mu} \kappa_{yy'} - e^{y' \cdot \mu} \kappa_{y'y}$ für yy' reversibel und $e^{y \cdot \mu} \kappa_{yy'}$ für yy' irreversibel. Dann können die wesentlichen Gleichungen in der Form

$$L_{\mathcal{O}}h = \sum_{yy' \in \mathcal{O}} h_{yy'} = 0, \quad L_{\mathcal{O}}g = \sum_{yy' \in \mathcal{O}} g_{yy'} = 0 \quad (164)$$

umgeschrieben werden. Wir brauchen also genau, dass g und h im Kern von $L_{\mathcal{O}}$ liegen. Wir wählen eine Basis des Kerns und schließen, dass $g = \sum_{i=1}^d \lambda_i v^i$ und $h = \sum_{i=1}^d \eta_i v^i$ für geeignete Koeffizienten λ_i und η_i . Die Vektoren g und h können durch die w -Vektoren ausgedrückt werden. $g_{yy'} = \lambda \cdot w_{yy'}$ und $h_{yy'} = \eta \cdot w_{yy'}$. Man kann dann diese Gleichungen verwenden, um g und h von den

Gleichungen in Lemma 7.7 zu eliminieren. Das Ergebnis ist, dass $\lambda \cdot w_{yy'}$ durch $\kappa_{yy'} - \kappa_{y'y}$ gegeben wird für yy' reversibel und $\kappa_{yy'}$ für yy' irreversibel und dass $\eta \cdot w_{yy'}$ durch $e^{y \cdot \mu} \kappa_{yy'} - e^{y' \cdot \mu} \kappa_{y'y}$ gegeben wird für yy' reversibel und durch $e^{y \cdot \mu} \kappa_{yy'}$ für yy' irreversibel. Unsere Aufgabe ist jetzt neu formuliert worden als die Suche nach den Vektoren λ und η . Jetzt möchten wir die Koeffizienten $\kappa_{yy'}$ eliminieren. Nehmen wir zuerst an, dass yy' irreversibel ist. Dann gelten $\kappa_{yy'} = \lambda \cdot w_{yy'}$ und $\kappa_{yy'} e^{y \cdot \mu} = \eta \cdot w_{yy'}$. Damit $\kappa_{yy'} > 0$ brauchen wir die Bedingungen $\lambda \cdot w_{yy'} > 0$ und $\frac{\eta \cdot w_{yy'}}{\lambda \cdot w_{yy'}} = e^{y \cdot \mu}$ wenn yy' irreversibel ist. Damit bekommen wir

Theorem 9.2 Wenn die w -Vektoren von zwei irreversiblen Reaktionen in der gleichen Kolinearitätsklasse in entgegengesetzte Richtungen weisen, dann gibt es keine positiven stationären Lösungen .

Beweis Nehmen wir an, dass yy' und pp' zwei irreversible Reaktionen in der gleichen Kolinearitätsklasse sind die in entgegengesetzte Richtungen weisen, d.h. es gibt eine positive Zahl c mit $w_{yy'} = -cw_{pp'}$. In dem man das innere Produkt mit λ bildet bekommt man einen Widerspruch.

Theorem 9.3 Wenn die Kolinearitätsklasse Null irreversibel ist, dann gibt es keine positiven stationären Lösungen.

Beweis Wenn die Kolinearitätsklasse Null irreversibel ist gibt es eine irreversible Reaktion yy' deren Vertreter $w_{yy'}$ Null ist. Dann folgt aber $\lambda \cdot w_{yy'} = 0$, ein Widerspruch.

10 Zusammenfassung

In dieser Vorlesung haben wir verschiedene Werkzeuge der Theorie der chemischen Reaktionsnetzwerke (CRNT) eingeführt. Wir haben verschiedene Möglichkeiten erklärt, wie man feststellen kann ob die Gleichungen mit Massenwirkungskinetik die durch ein Reaktionsnetzwerk definiert werden mehr als eine positive stationäre Lösung in einer stöchiometrischen Klasse zulassen. Es geht darum zu entscheiden ob es Reaktionskonstanten gibt für die solche Lösungen existieren oder ob es keine solchen Reaktionskonstanten gibt. Dabei spielt der Begriff der Defizienz eine zentrale Rolle. Jetzt sollen einige Aspekte dieser Ergebnisse zusammengefasst werden.

Wenn ein System die Defizienz Null hat ist Bistabilität immer ausgeschlossen. Es ist auch relativ leicht zu entscheiden, mit Hilfe des Defizienz-Null-Theorems, ob es überhaupt positive stationäre Lösungen gibt. Eine notwendige und hinreichende Bedingung ist, dass das Netzwerk schwach reversibel ist. Wenn das Netzwerk schwach reversibel ist, dann ist die stationäre Lösung asymptotisch stabil und hyperbolisch. Ein Ergebnis von Gheorghe Craciun, das vor kurzem angekündigt wurde impliziert, dass die sogar global asymptotisch stabil ist. Damit hat man sehr gute Kontrolle über das Langzeitverhalten im schwach reversiblen Fall. Wenn das System nicht schwach reversibel ist, dann sagt die gängige Theorie wenig über das Langzeitverhalten aus.

Wenn ein Netzwerk die Defizienz Eins hat dann steht der Defizienz-Eins-Algorithmus zur Verfügung. Es gibt die Bedingung der positiven Abhängigkeit.

Wenn diese Bedingung nicht gilt, dann gibt es keine positiven stationären Lösungen. Sie kann nur bei Netzwerken versagen, die nicht schwach reversibel sind. Es gibt auch eine graphentheoretische Bedingung am Netzwerk, damit der Defizienz-Eins-Theorem angewendet werden kann. Außerdem gibt es die Bedingung $t = l$. Durch diese Bedingungen wird eine große Klasse von Netzwerke identifiziert, bei denen ein leistungsfähiges Werkzeug zur Verfügung steht. In diesem Fall liefert der Algorithmus eine Äquivalenz zwischen Multistationarität und der Existenz einer Lösung mindestens eines Systems linearer Gleichung aus einer endlichen Menge. Man bekommt Bedingungen, die man mit der Hand oder mit dem Computer untersuchen kann. Damit hat man ein Programm mit dem man Netzwerke der Defizienz Eins untersuchen kann. Im Fall, dass es Multistationarität gibt bekommt man keine Informationen über die Anzahl der stationären Lösungen. Wenn es keine Multistationarität gibt bekommt man keine Informationen darüber, ob es überhaupt eine positive stationäre Lösung gibt. Man bekommt auch keine Informationen über die Stabilität der stationären Lösungen.

Das Defizienz-Eins-Theorem liefert Informationen über Multistationarität für gewisse Netzwerke mit δ beliebig groß aber dieses Ergebnis scheint im Vergleich zu anderen Ergebnissen dieser Theorie etwas abseits zu stehen. Der fortgeschrittene Defizienz-Algorithmus ist ein Analogon des Defizienz-Eins-Algorithmus, der im Prinzip auf beliebige Netzwerke angewendet werden kann. In bestimmten Fällen kann Multistationarität ausgeschlossen werden. Ansonsten bekommt man ein Kriterium für Multistationarität, das notwendig und hinreichend ist. Der vielleicht größte Unterschied zum Defizienz-Eins-Algorithmus ist, dass die Ungleichungen die man bekommt teilweise nichtlinear sind. Man muss dann fragen, inwiefern sie einfacher sind als die Gleichungen für stationäre Lösungen selbst. Damit hat man jedenfalls ein Programm mit dem man Multistationarität in Netzwerken mit beliebiger Defizienz untersuchen kann. Es gibt eine Erweiterung des forschungsschrittenen Defizienz-Algorithmus, der höhere Defizienz-Algorithmus [18].

Eine andere Methode, um Netzwerke mit $\delta > 0$ besser zu verstehen ist die Methode der elementaren Flussmoden. Bei dieser erhält man Netzwerke der Defizienz Eins aus dem gegebenen Netzwerk. Falls die kleinen Netzwerke Multistationarität zulassen tut das große es manchmal auch. Ein Nachteil dieser Methode, ist dass sie Multistationarität nur in einem kleinen Teil des Parameterraums finden kann. Ein Vorteil ist, dass Stabilitätsaussagen von den kleinen zum großen System propagiert werden können.

References

- [1] Angeli, D. und Sontag, E. D. 2006 Translation-invariant monotone systems and a global convergence result for enzymatic futile cycles. *Nonlin. Anal. RWA* 9, 128–140.
- [2] Conradi, C., Flockerzi, D., Raisch, J. und Stelling, J. 2007. Subnetwork analysis reveals dynamic features of complex (bio)chemical networks. *Proc.*

Nat. Acad. Sci. (USA) 104, 19175–19180.

- [3] Conradi, C. und Shiu, A. 2015 A global convergence result for processive multisite phosphorylation systems. *Bull. Math. Biol.* 77, 126–155.
- [4] Craciun, G. 2015 Toric differential inclusions and a proof of the global attractor conjecture. Preprint arXiv:1501.02860.
- [5] Ellison, P. R. 1998 The advanced deficiency algorithm and its applications to mechanism discrimination. PhD thesis, University of Rochester.
- [6] Feinberg, M. 1972 Complex balancing in general kinetic systems. *Arch. Rat. Mech. Anal.* 49, 187–194.
- [7] Feinberg, M. and Horn, F. J. M. 1977 Chemical mechanism structure and the coincidence of the stoichiometric and kinetic subspaces. *Arch. Rat. Mech. Anal.* 66, 83–97.
- [8] Feinberg, M. 1980 Lectures on chemical reaction networks. Verfügbar unter der Adresse <http://www.crnt.osu.edu/LecturesOnReactionNetworks>
- [9] Feinberg, M. 1987 Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors I. The Deficiency Zero and Deficiency One Theorems. *Chem. Eng. Sci.* 42, 2229–2268.
- [10] Feinberg, M. 1988 Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors II. Multiple steady states for networks of deficiency one. *Chem. Eng. Sci.* 43, 1–25.
- [11] Feinberg, M. 1995 The existence and uniqueness of steady states for a class of chemical reaction networks. *Arch. Rat. Mech. Anal.* 132, 311–370.
- [12] Feinberg, M. 1995 Multiple steady states for chemical reaction networks of deficiency one. *Arch. Rat. Mech. Anal.* 132, 371–406.
- [13] Gunawardena, J. 2003 Chemical reaction network theory for *in silico* biologists. Verfügbar unter der Adresse <http://vco.med.harvard.edu/papers/crnt.pdf>.
- [14] Grimbs, S., Arnold, A., Koseska, A., Kurths, J. Selbig, J. und Nikoloski, Z. 2011 Spatiotemporal dynamics of the Calvin cycle: multistationarity and symmetry breaking instabilities. *Biosystems* 103, 212–223.
- [15] Hale, J. K. 2009 *Ordinary Differential Equations*. Dover, Mineola.
- [16] Horn, F. und Jackson, R. 1972 General mass action kinetics *Arch. Rat. Mech. Anal.* 47, 81–116.
- [17] Horn, F. 1974 The dynamics of open reaction systems. In: *Mathematical aspects of chemical and biochemical problems and quantum chemistry*. Amer. Math. Soc. 125–137.

- [18] Ji, H. 2011 Uniqueness of equilibria for complex chemical reaction networks. PhD thesis, Ohio State University.
- [19] Rendall, A. D. 2012 Mathematics of the NFAT signalling pathway. SIAM J. Appl. Dyn. Sys. 11, 988-1006.
- [20] Rockafellar, R. T. 1970 Convex analysis. Princeton University Press, Princeton.
- [21] Sontag, E. D. 2001 Structure and stability of certain chemical networks and applications to the kinetic proofreading model of T-cell receptor signal transduction. IEEE Trans. Aut. Control 46, 1028–1047.
- [22] Stoer, J. und Witzgall, C. 1970 Convexity and optimization in finite dimensions. Springer, Berlin.
- [23] Wang, L. and Sontag, E. D. 2008 On the number of steady states in a multiple futile cycle. J. Math. Biol. 57, 29–52.