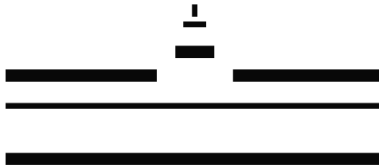


Optimale Steuerprozesse am Model der Drosophila

Claudia Denecke

Diplomandin bei Herrn Maurer
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Numerische und Angewandte Mathematik

28.02.2011



1 Einführung

- Mathematische Einführung
- Biologische Einführung
- Allgemeines Modell

1 Einführung

- Mathematische Einführung
- Biologische Einführung
- Allgemeines Modell

2 Numerische Ergebnisse

- L^2 -Minimierung
- Schaltpunktoptimierung
- Zeitoptimale Lösung
- Berechnung der Periode

1 Einführung

- Mathematische Einführung
- Biologische Einführung
- Allgemeines Modell

2 Numerische Ergebnisse

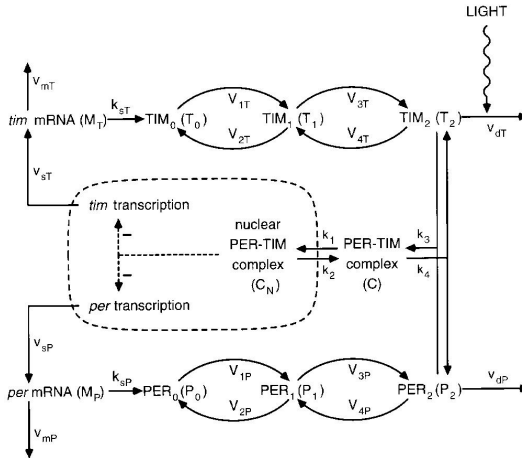
- L^2 -Minimierung
- Schaltpunktoptimierung
- Zeitoptimale Lösung
- Berechnung der Periode

3 Stabilität

Wir betrachten folgendes Problem:

Bolza-Problem

$$\begin{aligned} \min \quad & F(x, u) = g(x(0), x(T)) + \int_0^T f_0(t, x, u) dt \\ \text{unter} \quad & \dot{x} = f(t, x, u) \quad \forall 0 \leq t \leq T \\ & \varphi(x(0), x(T)) = 0 \\ & u(t) \in U \quad \forall 0 \leq t \leq T \end{aligned}$$



Model von Leloup und Goldbeter 1998

Dynamik

Konzentration von per (mRNA und Proteine)

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{P_1 P_{15}^{P_{19}}}{P_{15}^{P_{19}} + x_{10}^{P_{19}}} - \frac{P_3 x_1}{P_5 + x_1} - P_{20} x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = P_7 x_1 - \frac{P_{23} x_2}{P_{31} + x_2} + \frac{P_{25} x_3}{P_{33} + x_3} - P_{20} x_2$$

$$\frac{dx_3}{dt} = \frac{P_{23} x_2}{P_{31} + x_2} - \frac{P_{25} x_3}{P_{33} + x_3} - \frac{P_{27} x_3}{P_{35} + x_3} + \frac{P_{29} x_4}{P_{37} + x_4} - P_{20} x_3$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \frac{P_{27} x_3}{P_{35} + x_3} - \frac{P_{29} x_4}{P_{37} + x_4} - P_{13} x_4 x_8 + P_{14} x_9 - \frac{P_9 x_4}{P_{17} + x_4} - P_{20} x_4$$

Dynamik

Konzentration von tim (mRNA und Proteine)

$$\frac{dx_5}{dt} = \frac{P_2 P_{16}^{P_{19}}}{P_{16}^{P_{19}} + x_{10}^{P_{19}}} - \frac{P_4 x_5}{P_6 + x_5} - P_{20} x_5$$

$$\frac{dx_6}{dt} = P_8 x_5 - \frac{P_{24} x_6}{P_{32} + x_6} + \frac{P_{26} x_7}{P_{34} + x_7} - P_{20} x_6$$

$$\frac{dx_7}{dt} = \frac{P_{24} x_6}{P_{32} + x_6} - \frac{P_{26} x_7}{P_{34} + x_7} - \frac{P_{28} x_7}{P_{36} + x_7} + \frac{P_{30} x_8}{P_{38} + x_8} - P_{20} x_7$$

$$\frac{dx_8}{dt} = \frac{P_{28} x_7}{P_{36} + x_7} - \frac{P_{30} x_8}{P_{38} + x_8} - P_{13} x_4 x_8 + P_{14} x_9 - \frac{P_{10} x_8}{P_{18} + x_8} - P_{20} x_8$$

Dynamik

Konzentration des per-tim-Komplexes (Zellkern und Plasma)

$$\begin{aligned}\frac{dx_9}{dt} &= P_{13}x_4x_8 - P_{14}x_9 - P_{11}x_9 + P_{12}x_{10} - P_{21}x_9 \\ \frac{dx_{10}}{dt} &= P_{11}x_9 - P_{12}x_{10} - P_{22}x_{10}.\end{aligned}$$

Anfangsbedingungen

Variable	Anfangswert	gestörte Variable	Anfangswert
x_1	1,5587	y_1	0,032542
x_2	0,4474	y_2	0,013224
x_3	0,3936	y_3	0,0212523
x_4	0,2545	y_4	0,03509
x_5	1,5587	y_5	0,032542
x_6	0,4477	y_6	0,013224
x_7	0,3957	y_7	0,021253
x_8	0,2728	y_8	0,035094
x_9	0,1429	y_9	0,35095
x_{10}	0,5595	y_{10}	1,7829

Programme

AMPL "A Modeling Language for Mathematical Programming"
von Robert Fourer, David Gay und Brian Kernighan
an den Bell Laboratories entwickelt

IPOPT "Interior Point OPTimizer"

Nudocccs "Numerical Discretisationmethod for Optimal
Controlproblems with Constraints in Controls and States"

Matlab "Matrix Laboratory"

L^2 -Minimierung

Zielfunktional

$$\sum_{i=1}^{10} (x_i(t) - y_i(t))^2$$

Steuerung

$$1 \leq u \leq 3$$

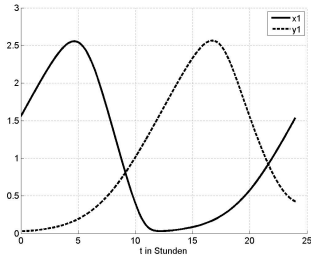
$$\frac{dy_8}{dt} = \frac{P_{28}y_7}{P_{36}+y_7} - \frac{P_{30}y_8}{P_{38}+y_8} - P_{13}y_4y_8 + P_{14}y_9 - u \frac{P_{10}y_8}{P_{18}+y_8} - P_{20}y_8$$

Heun-Verfahren

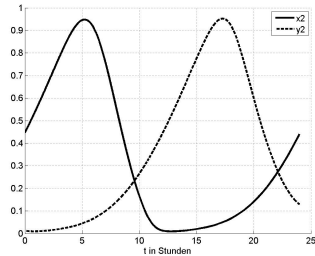
$$x_i(t+1) = x_i(t) + 0,5h(f_i(t) + f_i(t+1)), \quad h = \frac{T}{n}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_1 und y_1



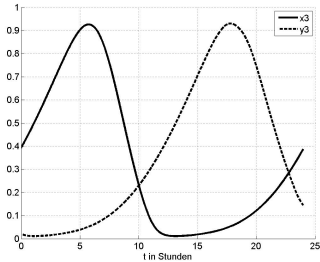
Konzentration von x_2 und y_2



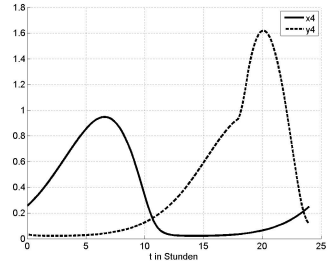
$$n = 2400 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_3 und y_3



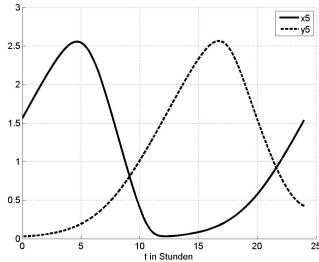
Konzentration von x_4 und y_4



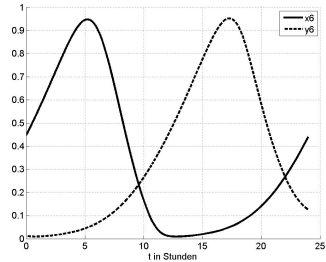
$$n = 2400 \text{ und } \text{tol} = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_5 und y_5



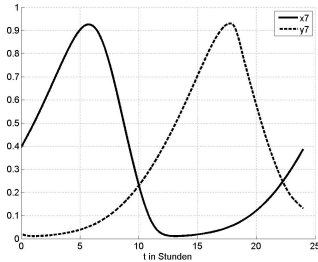
Konzentration von x_6 und y_6



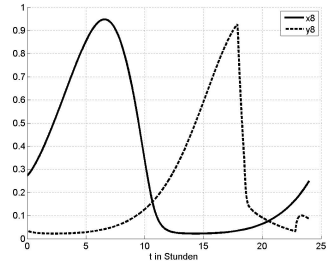
$$n = 2400 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_7 und y_7



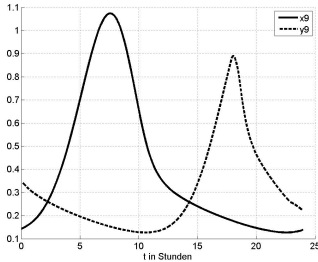
Konzentration von x_8 und y_8



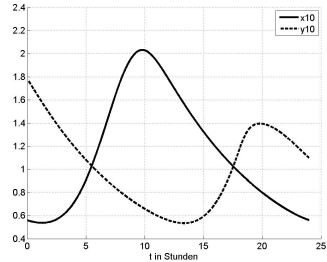
$$n = 2400 \text{ und } \text{tol} = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_9 und y_9



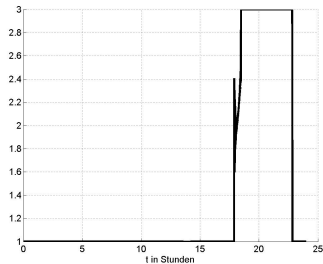
Konzentration von x_{10} und y_{10}



$$n = 2400 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 24h

Steuerung u



$$n = 2400 \text{ und } \text{tol} = 10^{-8}$$

Schaltfunktion

Optimaler Steuerprozess mit **linear** auftretender Steuerung:

$$f_0(t, x, u) = a_0(t, x) + b_0(t, x)u, \quad a_0(t) \in \mathbb{R}, \quad b_0(t, x) \in \mathbb{R}^m$$

$$f(t, x, u) = a(t, x) + b(t, x)u, \quad a(t, x) \in \mathbb{R}^n, \quad b(t, x) \in \mathbb{R}^{n \times m}$$

Hamiltonfunktion:

$$H(t, x, \lambda, u) = a_0(t, x) + b_0(t, x)u + \lambda(a(t, x) + b(t, x)u)$$

Schaltfunktion

$$\sigma(t, x, \lambda) = b_0(t, x) + \lambda b(t, x)$$

Schaltfunktion

Minimumprinzip: $\bar{x}(t), \bar{\lambda}(t)$ optimal:

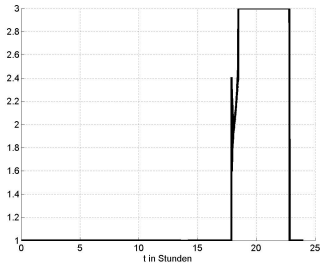
$$H(t, \bar{x}(t), \bar{\lambda}(t), \bar{u}(t)) = \min_{u \in U} H(t, \bar{x}(t), \bar{\lambda}(t), u)$$

optimale Steuerung

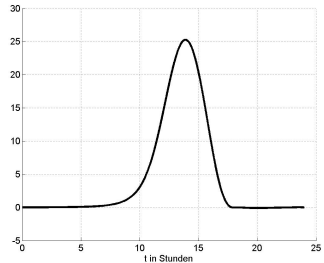
$$\bar{u}(t) = \begin{cases} u_{min} & \bar{\sigma}(t) > 0 \\ u_{max} & \bar{\sigma}(t) < 0 \\ \text{singulär} & \bar{\sigma} \equiv 0 \text{ in } [t_1, t_2] \subset [0, T] \end{cases}$$

Ergebnisse: 24h

Steuerung u



Schaltfunktion σ

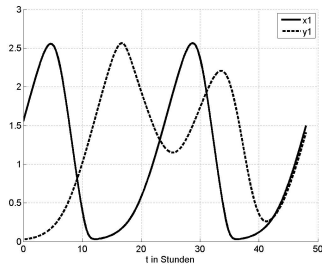


$$n = 2400 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

$$\sigma = \frac{\lambda_{18} P_{10} y_8}{P_{18} + y_8}$$

Ergebnisse: 48h

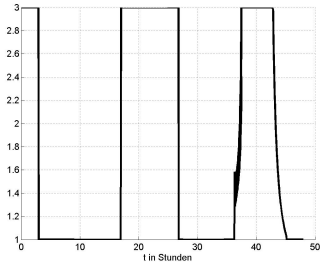
Konzentration von x_1 und y_1



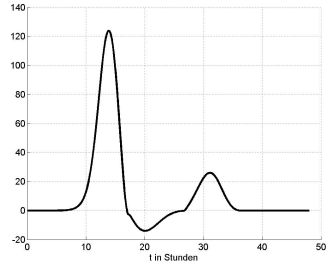
$n = 2400$ und $tol = 10^{-8}$

Ergebnisse: 48h

Steuerung u



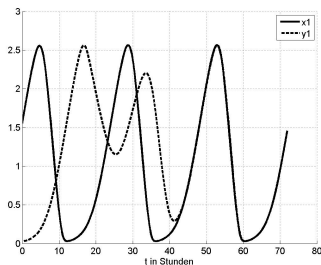
Schaltfunktion σ



$$n = 2400 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

Ergebnisse: 72h

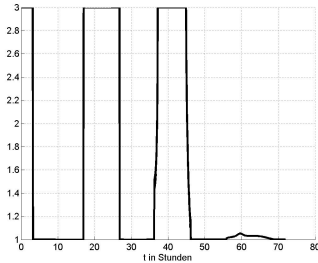
Konzentration von x_1 und y_1



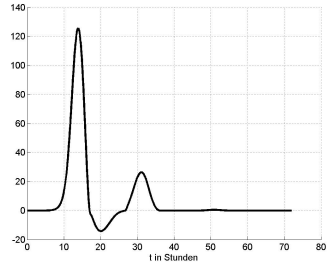
$n = 2000$ und $tol = 10^{-8}$

Ergebnisse: 72h

Steuerung u



Schaltfunktion σ



$$n = 2000 \text{ und } tol = 10^{-8}$$

Schaltpunktoptimierung

s : Anzahl der **Schaltpunkte** von $u(t)$

$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_s < t_{s+1} = T$$

$$u(t) = \bar{u}_k \text{ für } t_{k-1} \leq t \leq t_k, k = 1, \dots, s+1$$

Länge des k -ten Intervalls

$$\xi_k := t_k - t_{k-1} \text{ für } k = 1, \dots, s+1$$

affin-lineare **Zeittransformation**: $[t_{k-1}, t_k] \ni t \Leftrightarrow \tau \in \left[\frac{k-1}{s+1}, \frac{k}{s+1} \right]$

$$\tau(t) = \frac{k-1}{s+1} + \frac{t-t_{k-1}}{(s+1)\xi_k}$$

$$t(\tau) = (s+1)\xi_k\tau - \xi_k(k-1) + \sum_{j=1}^{k-1} \xi_j$$

Schaltpunktoptimierung

Identifiziere $x(t) = x(\tau)$ für $t \in [t_{k-1}, t_k]$ und $\tau \in \left[\frac{k-1}{s+1}, \frac{k}{s+1}\right]$
 $\frac{dx}{d\tau} = \frac{dx}{dt} \frac{dt}{d\tau} = (s+1)\xi_k f(x(\tau), u(\tau))$

Dynamik

$$\frac{dx}{d\tau} = (s+1)\xi_k f(x(\tau), \bar{u}_k), k = 1, \dots, s+1, \xi_k = t_k - t_{k-1}$$

Schaltpunktoptimierung

$$s = 2: n = 3N - 1$$

Startschätzung:

$$T_1 = 18,09 \text{ und } T_2 = 22,75$$

Länge der Intervalle:

$$L_1 = T_1, L_2 = T_2 - T_1, L_3 = T - T_2$$

$$L_1 + L_2 + L_3 = T$$

$$L_1 \geq 1e-08, L_2 \geq 1e-08, L_3 \geq 1e-08$$

Steuerung:

$$1 \leq u \leq 3$$

Schaltpunktoptimierung

Heun-Verfahren

$$x_i(\tau + 1) = x_i(\tau) + 0,5h(f_i(\tau) + f_i(\tau + 1))$$

$$f_{1h}(\tau) = \frac{P_1 P_{15}^{P_{19}}}{P_{15}^{P_{19}} + x_{10}(\tau) P_{19}} - \frac{P_3 x_1(\tau)}{P_5 + x_1(\tau)} - P_{20} x_1(\tau);$$

$$f_1(\tau) = \begin{cases} (s+1)L_1 f_{1h}(\tau) & \tau \leq N-1 \\ (s+1)L_2 f_{1h}(\tau) & N-1 \leq \tau \leq 2N-1 \\ (s+1)L_3 f_{1h}(\tau) & 2N-1 \leq \tau \end{cases}$$

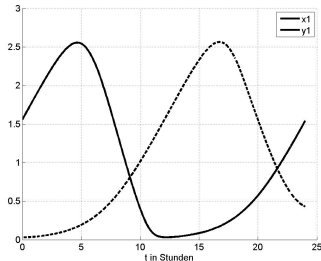
Schaltpunktoptimierung

Reskalierung der Ergebnisse

$$t = \begin{cases} \frac{\tau}{n} L_1(s+1) & \tau \leq N-1 \\ \frac{\tau}{n} L_2(s+1) - L_2 + L_1 & N-1 \leq \tau \leq 2N-1 \\ \frac{\tau}{n} L_3(s+1) - 2L_3 + L_1 + L_2 & 2N-1 \leq \tau \end{cases}$$

Ergebnisse: 24h

Konzentration von x_1 und y_1

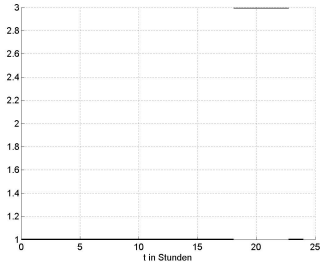


$$n = 300 \text{ und } tol = 10^{-4}$$

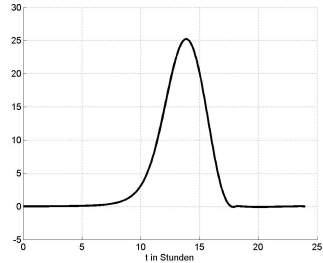
$$T_1 = 18,0895093879 \text{ Stunden und } T_2 = 22,7501174126 \text{ Stunden}$$

Ergebnisse: 24h

Steuerung u



Schaltfunktion σ



$$n = 300 \text{ und } tol = 10^{-4}$$

Zeitoptimale Lösung

Zielfunktional

$$T \cdot d(n) + \alpha \sum_{i=1}^{10} (x_i(n) - y_i(n))^2$$

$$d(t+1) = d(t) + 0,5hT(f_d(t) + f_d(t+1)), \quad h = \frac{T}{n}$$

$$f_d(t) = \sum_{i=1}^{10} (x_i(t) - y_i(t))^2$$

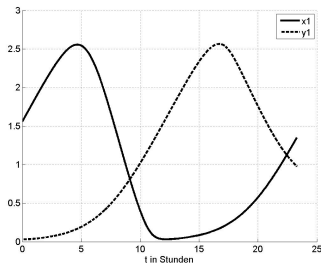
Heun-Verfahren

$$x_i(t+1) = x_i(t) + 0,5hT(f_i(t) + f_i(t+1))$$

$$T \geq 23 \text{ bzw. } T \geq 40$$

Zeitoptimale Lösung-Ergebnisse $T \geq 23$

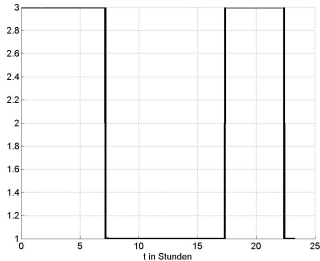
Konzentration von x_1 und y_1



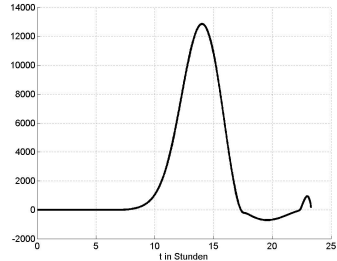
$$n = 1200, \text{ tol} = 10^{-8} \text{ und } \alpha = 10^4$$

Ergebnisse $T \geq 23$

Steuerung u



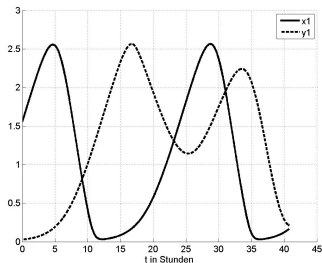
Schaltfunktion σ



$$n = 1200, \text{ tol} = 10^{-8} \text{ und } \alpha = 10^4$$

Ergebnisse $T \geq 40$

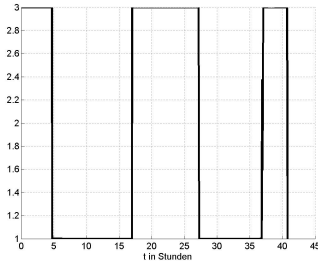
Konzentration von x_1 und y_1



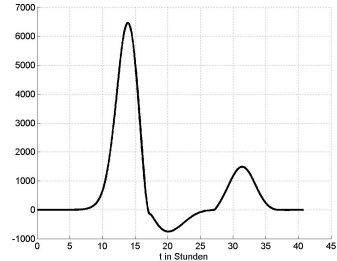
$$n = 1200, \text{ tol} = 10^{-8} \text{ und } \alpha = 10^4$$

zeitoptimale Lösung-Ergebnisse $T \geq 40$

Steuerung u



Schaltfunktion σ



$$n = 1200, \text{ tol} = 10^{-8} \text{ und } \alpha = 10^4$$

Transformation von freier Endzeit auf feste Endzeit

neue Zeitvariable

$$s \in [0, 1] \quad \text{mit} \quad t = sT, \quad 0 \leq s \leq 1$$

$$\tilde{x}(s) \cong x(t) = x(sT) \quad \text{und} \quad \tilde{u}(s) \cong u(t) = u(sT)$$

$$\frac{d\tilde{x}}{ds} = \frac{d\tilde{x}}{dt} \frac{dt}{ds} = T \frac{d\tilde{x}}{dt} = Tf(sT, \tilde{x}(s), \tilde{u}(s))$$

$$g(\tilde{x}(0), \tilde{x}(1)) + T \int_0^1 \tilde{f}_0(sT, \tilde{x}, \tilde{u}) ds$$

Transformation von freier Endzeit auf feste Endzeit

neue Zustandsvariable

$$\tilde{x}_{n+1}(s) \equiv T$$

mit $\frac{d\tilde{x}_{n+1}}{ds} \equiv 0$, $\tilde{x}_{n+1}(0)$ und $\tilde{x}_{n+1}(1)$ frei

$$\bar{x}(s) = \begin{pmatrix} \tilde{x}(s) \\ x_{n+1}(s) \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n+1}$$

$$\bar{u}(s) = \tilde{u}(s), \quad \bar{g}(\bar{x}(1)) = g(\tilde{x}(1)),$$

$$\bar{\varphi}(\bar{x}(0), \bar{x}(1)) = \varphi(\tilde{x}(0), \tilde{x}(1)), \quad \bar{f}_0(s, \bar{x}, \bar{u}) = x_{n+1} f_0(sx_{n+1}, \tilde{x}, \tilde{u})$$

$$\bar{f}(s, \bar{x}, \bar{u}) = \begin{pmatrix} x_{n+1} f_0(sx_{n+1}, \tilde{x}, \tilde{u}) \\ 0 \end{pmatrix}$$

Transformation von freier Endzeit auf feste Endzeit

$$\begin{aligned} \min \quad & \bar{F}(\bar{x}, \bar{u}) = \bar{g}(\bar{x}(0), \bar{x}(T)) + \int_0^1 \bar{f}_0(t, \bar{x}(s), \bar{u}(s)) ds \\ \text{unter} \quad & \dot{\bar{x}} = \bar{f}(t, \bar{x}(s), \bar{u}(s)) \quad \forall 0 \leq s \leq 1 \\ & \bar{\varphi}(\bar{x}(0), \bar{x}(1)) = 0 \\ & \bar{u}(t) \in U \quad \forall 0 \leq s \leq 1 \end{aligned}$$

mit fester Endzeit $T = 1$

Berechnung der Periode

Zielfunktional

$$\sum_{i=1}^{10} (x_i(0) - x_i(n))^2$$

Startschätzung

$$T = 24,1$$

Beschränkung

$$23,5 \leq T \leq 25$$

Startbedingungen

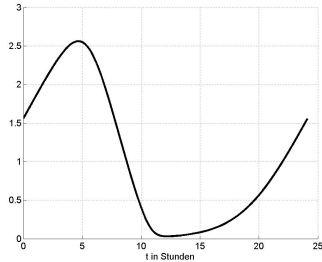
$$x_1(0) = 1,5587 \text{ und } x_{10}(0) = 0,5595$$

Heun-Verfahren

$$x_i(t+1) = x_i(t) + 0,5hT(f_i(t) + f_i(t+1)), \quad h = \frac{T}{n}$$

Ergebnisse: AMPL

Konzentration von x_1

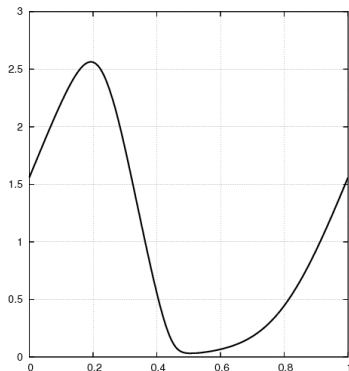


$n = 2400$ und $tol = 10^{-10}$

$T = 24,1345760443$

Ergebnisse: Nudocccs

Konzentration von x_1



$$n = 401 \quad \text{und} \quad nard = 8$$

$$T = 24,134586737702$$

Stabilität

homogene Differentialgleichung

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t), \quad A(t+T) = A(t), \quad A > 0$$

$$x_0 = \sum_{j=1}^n \delta_j x_{0j}$$

$$\phi(t, t_0, x_0) = \sum_{j=1}^n \phi(t, t_0, \delta_j) x_{0j}$$

$$\Pi(t, t_0) = (\phi(t, t_0, \delta_1), \dots, \phi(t, t_0, \delta_n))$$

$$\textbf{Fundamentalmatrix } \Pi(t+T, t_0+T) = \Pi(t, t_0)$$

$$\textbf{Monodromie Matrix } M(t_0) = \Pi(t_0+T, t_0)$$

Eigenwerte von M sind die **Floquet Multiplikatoren** ρ_j

Ein periodisches System ist asymptotisch stabil, wenn alle Floquet Multiplikatoren $|\rho_j| < 1$ erfüllen.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

